

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 200

LA DYSGENESIE GONADIQUE MIXTE
A PROPOS DE DIX OBSERVATIONS PERSONNELLES
CHEZ L'ENFANT

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Robert ROUSSON

né le 7 Mars 1949

à SAINT-ETIENNE (Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0021

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 200

LA DYSGENESIE GONADIQUE MIXTE
A PROPOS DE DIX OBSERVATIONS PERSONNELLES
CHEZ L'ENFANT



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Robert ROUSSON

né le 7 Mars 1949

à SAINT-ETIENNE (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

M. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 829

LA DYSGENESIE GORADIQUE MIXTE
A PROPOS DE DIX OBSERVATIONS PERSONNELLES
CHEZ L'ENFANT



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Robert ROUSSON

né le 1 Mars 1948

à SAINT-ETIENNE (Loire)

COMPOSITION DU JURY :

Président :

Monsieur le Professeur M. JEUNE (U.E.R. Lyon-Nord)

Assesseurs :

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS (U.E.R. Alexis-Carrel)

Monsieur le Professeur F. LARBRE (U.E.R. Lyon-Nord)

Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID (U.E.R. Lyon-Nord)

A CLAUDE,

A FLORENCE et nos enfants à venir

A mes Parents,

A ma Belle-Mère,

A DOMINIQUE et PIERRE,

A toute ma famille et belle-famille,

A tous mes Amis.

A nos MAITRES et JUGES :

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé M.DAVID

Ils ont su nous amener à la connaissance

de l'Enfant, leur maître.

Avec toute notre gratitude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur G. GUILLEMIN

Monsieur le Professeur A. GARDE

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Internat

Monsieur le Professeur J.J. VIALA

Monsieur le Docteur A. FOURNET

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. BERTRAND

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

Qu'ils soient remerciés de leur enseignement.

A mes Conférenciers d'Internat :

Le Docteur VIDALAIN

Le Docteur ROBERT

Le Docteur BEAUNE

A mes Camarades de l'Internat

A ce "clan" du début des études médicales qui a su
rester uni.

A cette "maffia" des pédiatres, internes et assistants,
véritable famille.

"La vérité de demain se nourrit
de l'erreur d'hier".

A. de SAINT-EXUPERY

(lettre à un otage
chap. 5).

INTRODUCTION

A partir d'une série de 10 observations personnelles de dysgénésie gonadique mixte confrontée à 118 cas décrits dans la littérature, il nous a paru intéressant de préciser cette entité à la fois clinique, anatomique et chromosomique.

La conduite à tenir devant un tel syndrome est difficile. Le choix du sexe, pose les problèmes les plus importants.

A partir des observations de ce travail réalisé sur ces treize dernières années se dessine une "tendance féministe", argumentée par des échecs et des insuffisances de masculinisation devenus douloureux à l'âge pubertaire dans les cas orientés dans le sexe masculin.

Après la définition du syndrome de dysgénésie gonadique mixte et l'historique de cette affection, cet exposé comporte trois parties :

- la première partie rappelle l'embryologie sexuelle et fait le point des connaissances actuelles sur les mécanismes de son conditionnement ;
 - la deuxième partie est le rapport de dix observations personnelles de dysgénésie gonadique mixte ;
 - la troisième partie comporte la revue des cas de la littérature et permet la discussion de chaque élément des observations afin de préciser le syndrome et sa place nosologique.
- Elle fixe la conduite à tenir dans de telles situations.
Elle se termine par quelques considérations pathogéniques.

Planche I

Classification des dysgénésies gonadiques mixtes

d'après SOHUAL (1964)

- - - -

- Groupe I : Patients avec un testicule unilatéral
- a) testis et streack ou gonade embryonnaire
 - b) testis et pas de gonade
 - c) tissu testiculaire dans une gonade très dysgénétique et streack ou gonade embryonnaire.
- Groupe II : Patients avec un ovaire unilatéral
- a) ovaire et streack
 - b) ovaire et pas de gonade.
- Groupe III : Patients avec un gonadoblastome unilatéral masquant la gonade
- a) gonadoblastome et streack
 - b) gonadoblastome et pas de gonade.

Définition

La dysgénésie gonadique mixte peut se définir comme une ambiguïté sexuelle entrant dans le cadre du pseudo-hermaphrodisme masculin. Cet état intersexuel est le plus souvent asymétrique avec d'un côté la présence d'un tissu gonadique testiculaire capable de sécréter des androgènes et, de l'autre, un streak ou un amas de tissu conjonctif en position ovarienne. Dans tous les cas on peut constater l'existence d'un vagin plus ou moins rudimentaire, et de formations mullériennes : utérus hypoplasique - une ou deux trompes.

Le sexe chromatinien est négatif.

Le caryotype est le plus souvent une mosaïque 45 XO - 46 XY; parfois il est de type masculin normal 46 XY ; parfois encore, mais plus rarement, c'est une mosaïque complexe comprenant au moins un chromosome Y.

Nosologiquement la dysgénésie gonadique mixte se situe entre l'hermaphrodisme vrai et le syndrome de TURNER dont on retrouve assez fréquemment certaines dysmorphies.

La complexité de ce syndrome provient du fait qu'à côté de l'entité anatomo-clinique déjà définie on a coutume d'inclure deux autres situations dans ce cadre depuis SOHVAL (1964) (Planche I) :

- des patients avec du tissu ovarien fonctionnel unilatéral alors que de l'autre côté existe un streak ou une absence de gonade (ce groupe très féminisé pour lequel on a de la peine à prouver l'ambiguïté et la dysgénésie sera en fait discuté plus tard) ;

- d'autres patients enfin possèdent un gonadoblastome d'un côté, souvent mal identifiable du reste du parenchyme gonadique, et de l'autre côté un streak ou rien.

Cette situation se différencie du syndrome de TURNER essentiellement par l'existence d'une ambiguïté (là encore la discussion ultérieure présentera ce groupe comme un état frontière).

Historique

L'observation "princeps" revient à PICH en 1937 (145). Il décrit l'autopsie d'un individu de soixante trois ans, qui vécut en femme mais qui présente des traits masculins avec une ambiguïté sexuelle : pénis long de 5,5 cm et présence d'un sinus urogénital ; une hernie inguinale gauche contient un testis dysgénétique et une trompe ; il existe un utérus hypoplasique, un streack et une trompe à droite ; une prostate unilobée à gauche du vagin (donc du côté du testis). La conclusion de PICH est que ce malade est génétiquement un homme, les anomalies étant secondaires à une imprégnation hormonale maternelle pathologique.

En 1955 GRUMBACH (73) rapporte le cas d'un enfant de huit ans et demi, de phénotype féminin, de petite taille, présentant une ambiguïté : hypospade et sinus urogénital. A la laparotomie : découverte d'un utérus médian, d'une trompe et d'un ovaire dysgénétique (sans élément folliculaire) à gauche tandis qu'à droite existent un déférent et un testicule dysgénétique. La chromatine sexuelle est négative.

De même, en 1958, GREENBLATT (70) décrit l'observation d'un enfant de treize ans de phénotype féminin lui aussi et ambigu (phallus hypospade et grandes lèvres). La laparotomie met en évidence un utérus et deux trompes, un testicule macroscopiquement bien formé, accompagné d'un déférent à droite, un streack à gauche.

Mais en fait c'est à BERGADA (11) et surtout à SOHVAL en 1964 (175-176-177-178) qu'on doit la première individualisation du syndrome, et en particulier la terminologie de dysgénésie gonadique "mixte" ou "atypique" par laquelle sont décrits des malades intersexués présentant un testis d'un côté et un streak de l'autre et par extension ceux porteurs d'un tissu gonadique même très remanié à condition qu'il soit unilatéral.

PREMIERE PARTIE

LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

1 - Embryologie

2 - Approche des mécanismes
de son conditionnement

- P L A N -

Chap. 1 - Développement embryologique des appareils génitaux

(Résumé de l'article de LAURENT J.L., CZYBA J.C.
et GIROD C.) (111)

I . Le stade indifférent

1.1 - La gonade indifférenciée

1.1.1 - Les cellules germinales primordiales

1.1.2 - Le blastème somatique commun

1.2 - Les voies génitales indifférenciées

1.2.1 - Quatrième semaine

1.2.2 - Cinquième semaine

1.2.3 - Sixième semaine

1.2.4 - Septième et Huitième semaines

1.3 - Les ébauches des organes génitaux externes

1.3.1 - A la Quatrième semaine

1.3.2 - A la fin du deuxième mois

II. La différenciation masculine

II.1 - Formation des testicules

II.2 - Evolution des conduits génitaux

2.2.1 - Les connexions génito-urinaires

2.2.2 - Le mésonéphros et les canaux de Wolff

2.2.3 - Les canaux de Müller

2.2.4 - Le sinus urogénital

II.3 - Les organes génitaux externes

II.4 - La migration des testis

III. La différenciation féminine

III.1 - La différenciation ovarienne

III.1.1 - Huitième semaine

III.1.2 - Ultérieurement

III.2 - Les conduits génitaux internes

III.2.1 - Connexions génito urinaires

III.2.2 - Mésonéphros

III.2.3 - Canaux de Muller

III.3 - La migration de l'ovaire

III.4 - Le sinus urogénital

III.5 - Les organes génito externes

Chap. 2 - Mécanisme de la différenciation sexuelle

I. Mécanisme de la différenciation gonadique

I.1 - Le développement féminin

I.2 - Le développement masculin

I.2.1 - Rôle des différents constituants de la gonade

I.2.2 - Rôle de l'Y

a) les observations

b) hypothèse du mécanisme d'action

I.2.3 - Le problème de l'HY

I.3 - Les données biochimiques

II. Mécanisme de la différenciation des organes génitaux

III. Mécanisme des différenciations ultérieures.

Chapitre 1

Développement embryologique des appareils génitaux

1 - LE STADE INDIFFERENT :

Du milieu de la troisième semaine à la fin de la sixième semaine du développement embryonnaire apparaissent et se mettent en place les premières ébauches des appareils génitaux.

A la troisième semaine les premières cellules germinales, futurs gamètes masculins ou féminins, s'individualisent à l'extérieur de l'embryon puis migrent au cours des quatrième et cinquième semaines dans un blastème somatique situé à la face antéro-interne du mésonéphros où ils se différencient.

Ainsi s'individualise la gonade indifférenciée.

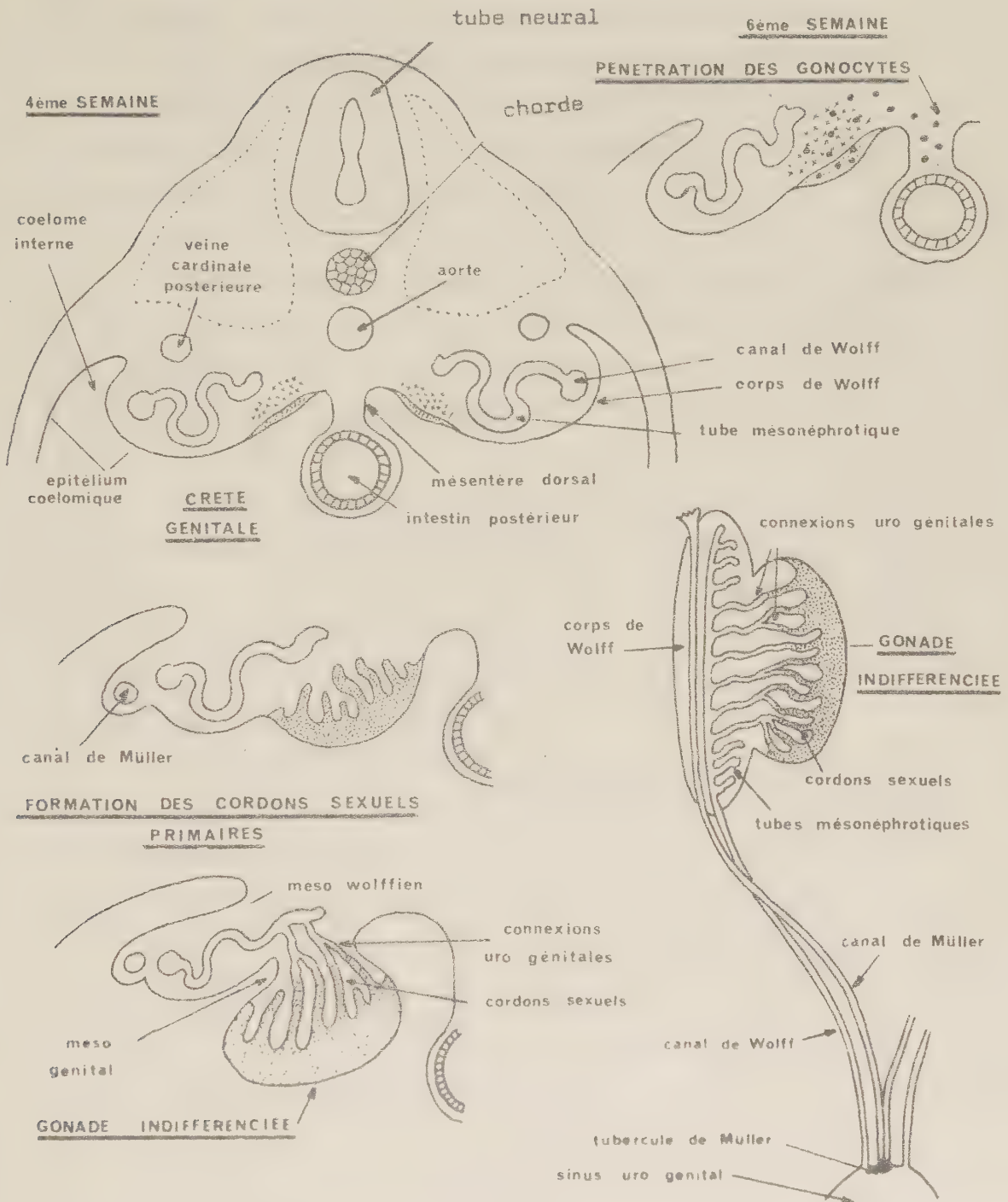
A partir de cette gonade va se mettre en place un système de voies génitales indifférenciées : canal de WOLFF, canal de MULLER, sinus urogénital, qui servira à l'acheminement des futurs gamètes.

Enfin à l'extrémité caudale de l'embryon s'individualisent les ébauches, également indifférenciées, des organes génitaux externes.

1.1. La gonade indifférenciée (voir planche II) est formée par les éléments germinaux et un tissu somatique.

1.1.1. Les cellules germinales primordiales existent dès le dixhuitième jour de vie dans la paroi de l'allantoïde. Dans le courant de la quatrième semaine, l'allantoïde est en partie

LE STADE INDIFFERENT DE LA FORMATION DES APPAREILS GENITAUX : LA GONADE ET LES CANAUX VECTEURS DES ORGANES GENITAUX



d'après GIROD et CZYBA
(Biologie de la Reproduction
Simep-Editions)

intégrée à la paroi ventrale de l'embryon et donc des gonocytes primordiaux se trouvent au contact de l'intestin primitif. Ils migrent dans le mésentère le long de la paroi de celui-ci surtout d'une manière active par mouvements amiboïdes (ALLEN 1906 - BLANDAU 1963), mais aussi par voie sanguine (mitoses hétérosexuelles retrouvées chez de faux jumeaux de sexe différent : BENIRSCHKE, 63) pour se trouver au vingt-huitième jour devant l'aorte dorsale au niveau du mésonéphros.

Certains s'égarent

Mais la grande majorité, qui s'est multipliée activement pendant la migration, se retrouve finalement dans la crête génitale qui semble avoir une véritable action attractive, peut-être par chimiotactisme (DUBOIS, 1965).

1.1.2. Le blastème somatique commun apparaît au cours de la quatrième semaine sous la forme d'un épaississement longitudinal situé dans la région lombaire de l'embryon entre la racine du mésentère primitif et le mésonéphros ou corps de WOLFF : c'est la crête génitale à l'intérieur de laquelle se mettent en place les ébauches gonadiques somatiques.

On a cru que la crête génitale était une prolifération de l'épithélium coelomique recouvrant une masse mésenchymateuse et produisant en proliférant en profondeur les cordons sexuels primaires ; c'est l'ancien épithélium germinatif de WALDEYER.

On a aussi écrit que ces cordons sexuels primaires avaient une origine double, mésenchymateuse et épithéliale. WITSCHI (201-202) individualise une corticale et une médullaire dans le blastème paramésonephrotique.

Enfin GROPP et OHNO, en 1966, considèrent le mésenchyme comme seule origine des cordons sexuels primaires chez l'homme d'où le nom de blastème somatique commun. Dans la profondeur de celui-ci s'individualise un réseau anastomatique avec les tubes contournés du mésonéphros : le rete dont l'origine épithéliale ou mésenchymateuse reste contestée.

Au total : la gonade indifférenciée comprend donc un blastème somatique et des cellules germinales.

Il est certain (BURNS, 1961) que les cellules germinales n'ont aucune influence sur les cordons puisque leur destruction par irradiation n'interdit pas le développement de la gonade (qui toutefois restera stérile).

Par contre, comme nous l'avons vu, les cordons attirent les gonocytes et sont indispensables à leur évolution ultérieure (la transplantation des gonocytes en dehors des gonades les fait demeurer au stade indifférencié (WITSCHI, 1934).

1.2. Les voies génitales indifférenciées :

1.2.1. Quatrième semaine :

Le mésonéphros, dont les tubes débouchent dans le canal de WOLFF s'individualise. Celui-ci migre vers la face postérieure de la zone allantoïdienne du cloaque (confluent de l'intestin et de l'allantoïde qui sont séparés par l'éperon allantoïdien).

1.2.2. Cinquième semaine :

L'éperon allantoïdien s'abaisse et commence à séparer le cloaque en rectum en arrière et sinus urogénital en avant.

Les canaux de WOLFF s'abouchent à la face postérieure du sinus et émettent en avant un diverticule urétral.

Individualisation du tubercule cloacal en avant de la membrane cloaquale.

1.2.3. Sixième semaine :

S'individualise, ainsi que nous l'avons vu, le rete ou organe de MIHALCOVICZ, première connexion urogénitale.

A cette époque apparaissent les canaux de MULLER (1830) dont la formation est induite par les canaux de WOLFF. Ils naissent chacun d'une évagination de la cavité coelomique au niveau du pôle supérieur du mésonéphros. Ils se développent d'avant en arrière, en dehors puis en dedans des canaux de Wolff, s'accolent dans leur portion distale et s'ouvrent dans la paroi postérieure du sinus urogénital.

Terminaison aussi du cloisonnement du cloaque donc individualisation du sinus urogénital.

Début de modification du canal de Wolff qui s'élargit entre le diverticule urétral et le SUG pour donner les "cornes du SUG".

1.2.4. Septième et huitième semaine :

A la fin de la sixième semaine s'achève le stade indifférent proprement dit.

Poursuite de l'évolution du SUG qui se divise en deux portions par rapport à l'abouchement des canaux de Wolff :

- au-dessus c'est la zone vésico-urétrale,
- au-dessous, la zone génitale.

1.3. Les ébauches des organes génitaux externes :

1.3.1. A la quatrième semaine s'individualise les replis cloacaux qui vont donner par leur fusion en avant et en haut le tubercule cloacal.

1.3.2. A la fin du deuxième mois il existe en avant une membrane anale.

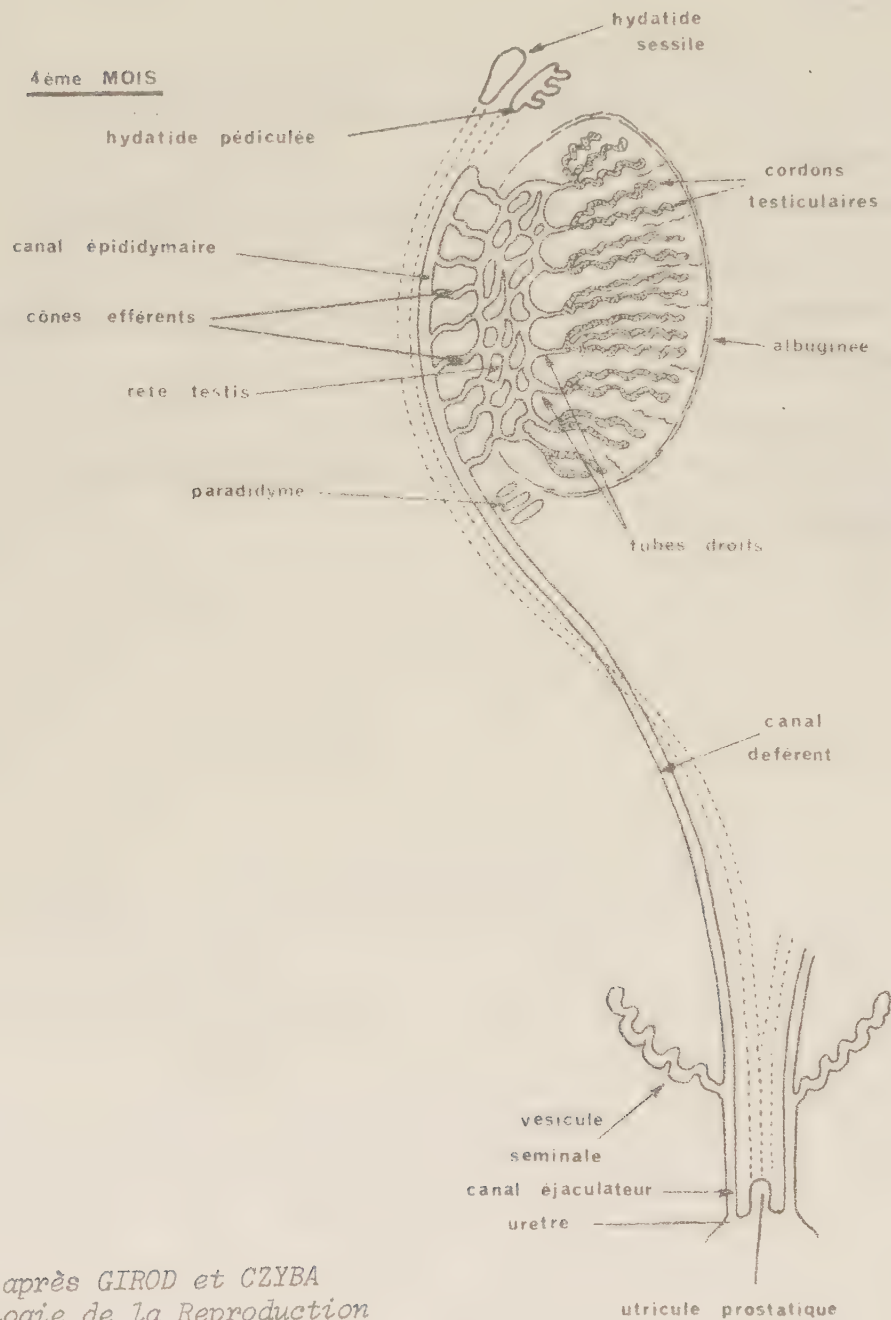
Les replis cloacaux forment en arrière les replis anaux et en avant les replis génitaux.

A l'extérieur un nouvel épaissement mésenchymateux forme les bourrelets génitaux.

Le tubercule cloacal devient génital.

Ces ébauches sont indifférenciées jusqu'au soixantième jour [JIRASECK.-1971 (94)] .

LA DIFFÉRENCIATION MASCULINE : DÉVELOPPEMENT DU TESTICULE ET DES CONDUITS GÉNITAUX INTERNES



d'après GIROD et CZYBA
(Biologie de la Reproduction
Simep-Editions)

2 - LA DIFFERENCIATION MASCULINE (Voir planche III)

2.1. Formation des testicules :

Elle commence à sept semaines par l'apparition entre l'épithélium coelomique et les gonocytes de l'albuginée.

Les cordons sexuels s'individualisent plus nettement, donnant les cordons testiculaires.

Les gonocytes primordiaux commencent à pénétrer dans les cordons.

A la huitième semaine de l'albuginée partent des cloisons fibreuses radiaires qui vont déterminer les lobules testiculaires. Dans chacun existent deux ou trois cordons qui s'allongent et s'entourent d'une membrane propre. Entre les cordons s'individualisent les cellules intersticielles de LEYDIG (elles sont en fait fonctionnelles dès la sixième semaine) [JIRASEK-1968 (94)]

Dans les cordons les gonocytes continuent à se multiplier jusqu'à la dix-septième semaine puis s'arrêtent.

2.2. Evolution des conduits génitaux :

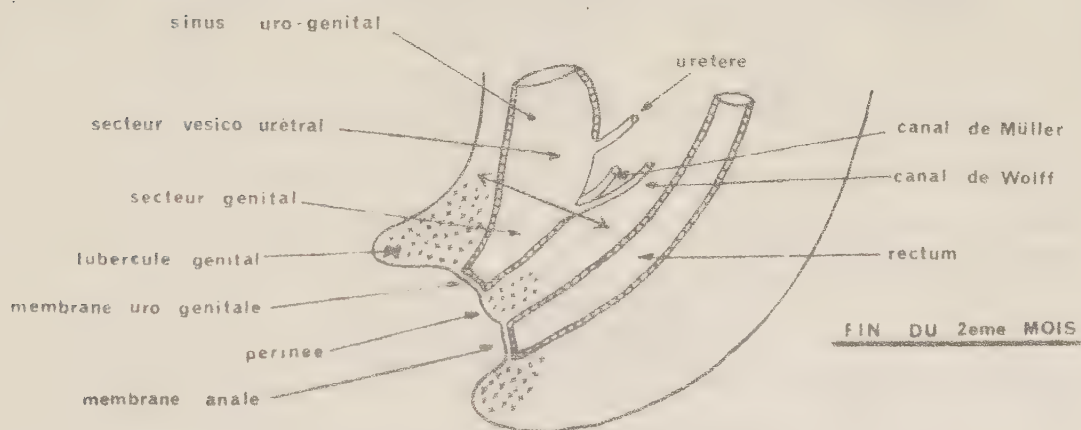
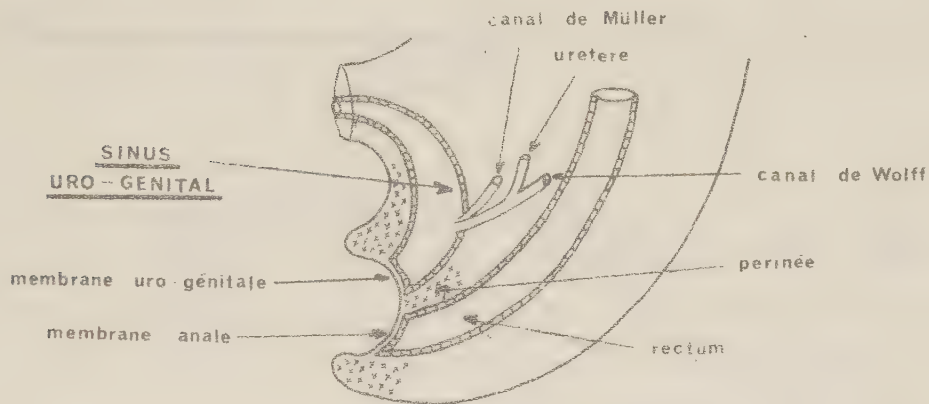
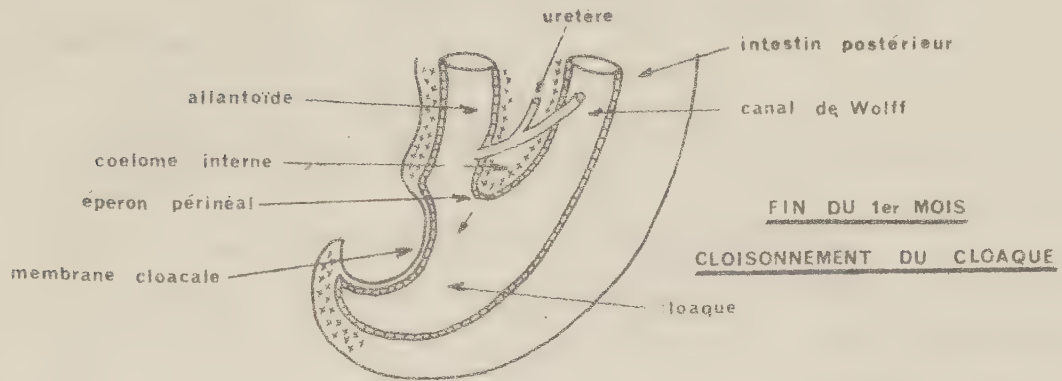
2.2.1. Les connexions génito-urinaires :

Entre le rete et les cordons testiculaires se mettent en place les tubes droits. Le reste du rete donne le "rete testis".

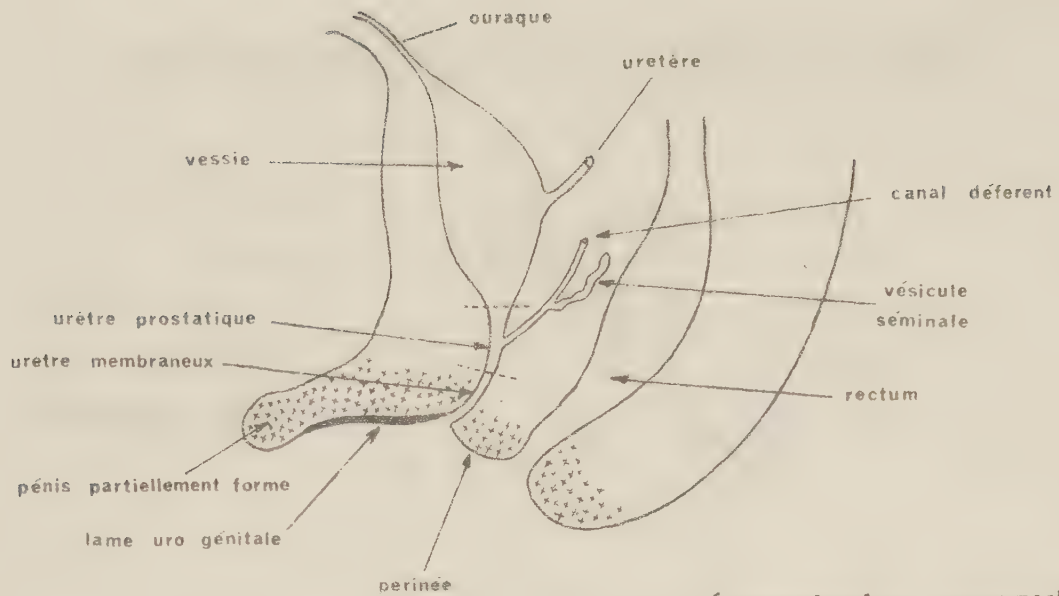
2.2.2. Le mésonéphros et les canaux de Wolff :

Les tubes mésonéphrotiques au-dessus de la gonade vont dégénérer en laissant souvent un reliquat : "l'hydatis pédiculée".

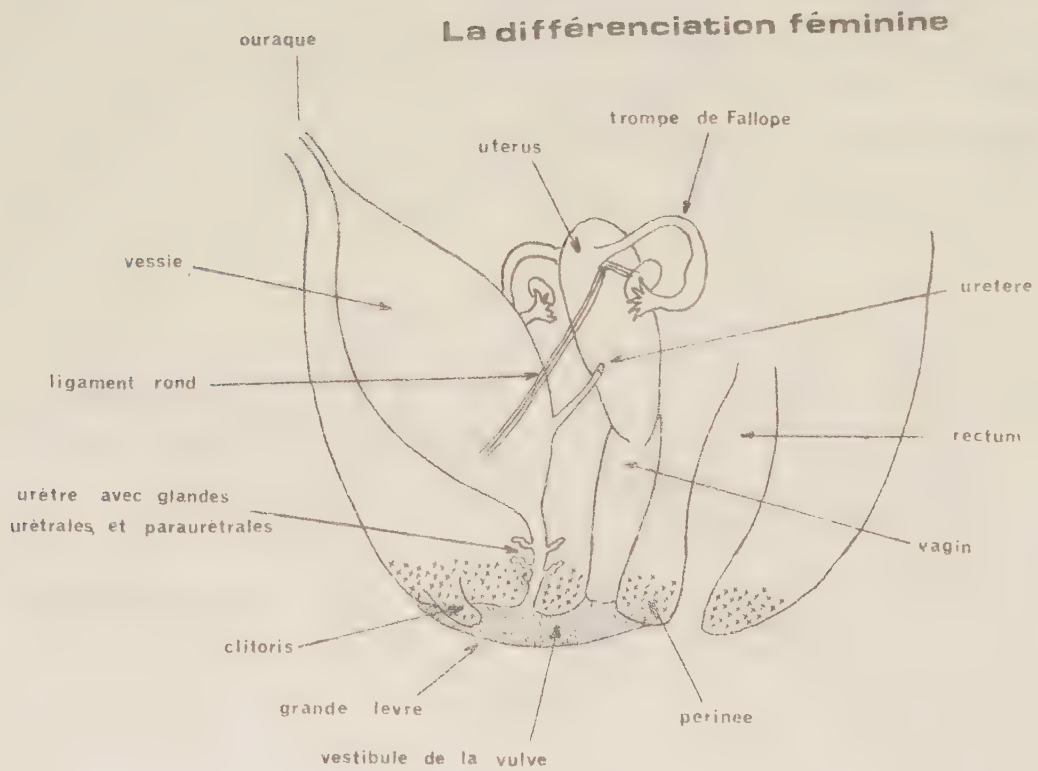
EVOLUTION DU SINUS UROGÉNITAL



d'après GIROD et CZYBA
(Biologie de la Reproduction
Simep-Editions)



La différenciation masculine



La différenciation féminine

Une dizaine va donner les cônes efférents en regard de la gonade.

Sous la gonade les tubes dégénèrent et parfois laissent le paradidyme.

Le canal de Wolff :

- dégénère au-dessus de la gonade pouvant donner l'hydatide pédiculée,
- donne le canal épидидymaire en regard de la gonade,
- et en-dessous, le canal déférent qui présente à son extrémité distale un diverticule flexueux qui correspond à la vésicule séminale,
- enfin la dernière portion donne le canal éjaculateur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique

2.2.3. Les canaux de MULLER :

régressent dès la huitième semaine (JIRASEK, 1967) à partir de l'extrémité crâniale et à la fin du deuxième mois ne persistent plus que leurs deux extrémités sous forme de reliquats :

- l'hydatide sessile ou pôle supérieur du testicule,
- l'utricule prostatique entre les canaux éjaculateurs.

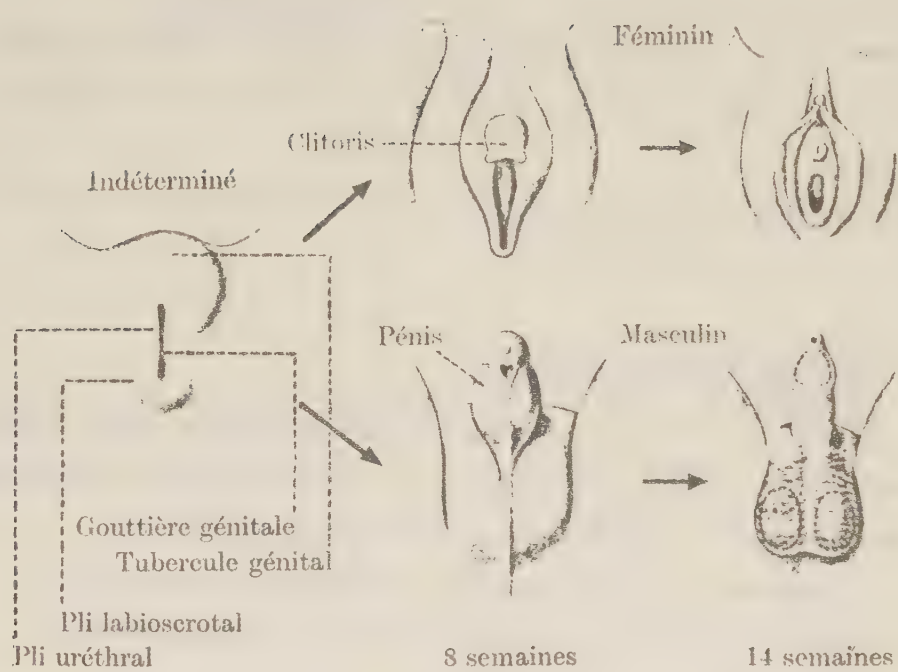
2.2.4. Le sinus urogénital (voir planche IV) :

Dans sa portion vésico-urétrale donne la vessie dans sa totalité et la première moitié de l'urètre prostatique.

Le secteur génital forme la deuxième partie de l'urètre prostatique et l'urètre membraneux ou périnéal.

Du troisième au cinquième mois il existe une prolifération de la paroi entoblastique de l'urètre prostatique qui formera par de petits diverticules la prostate.

Planche V



Développement des organes génitaux externes d'après H. Roberts in Pediatric Endocrinology, D. Hubble édit., Blackwell 1969.

2.3. Les organes génitaux externes (voir planche V)

Au cours du troisième mois la distance anogénitale augmente, le tubercule génital s'allonge et à sa face inférieure une prolifération épiblastique donne la lame urogénitale ou lame uréthrale qui va former la gouttière uréthrale.

A la fin du troisième mois il existe une soudure des replis génitaux d'arrière en avant qui se continue par la soudure de la gouttière uréthrale pour former donc l'urèthre pénien qui s'abouche à la base du gland.

Plus tardivement (quatrième mois) apparaît un bourgeon épiblastique à l'extrémité du gland qui en se creusant forme le segment balanique de l'urèthre.

S'individualise aussi à ce moment le prépuce.

Enfin, les bourrelets génitaux forment le scrotum et se mettent en place les formations érectiles : corps spongieux et deux corps caverneux.

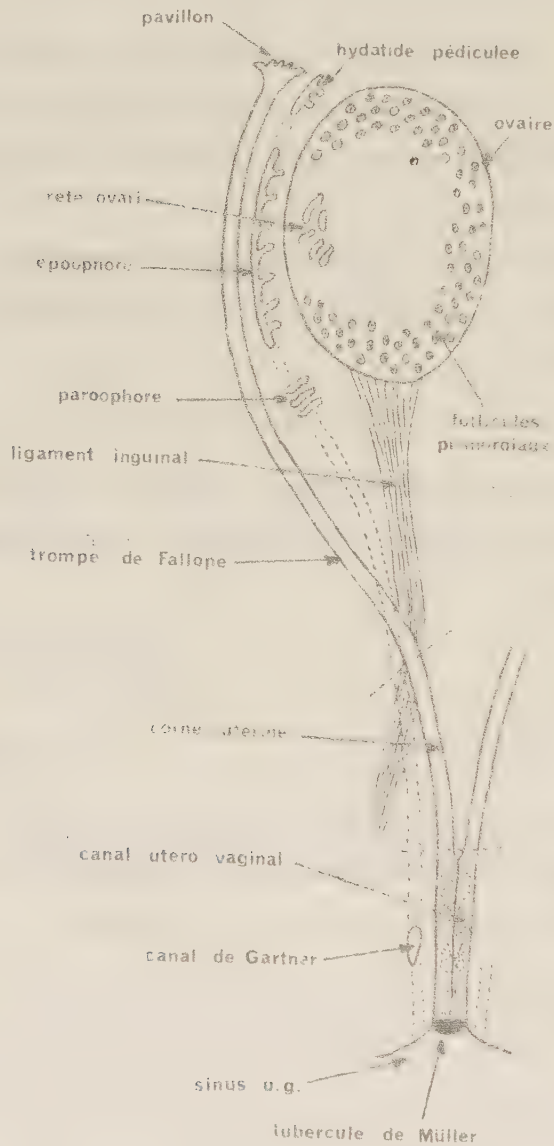
2.4. La migration des testis :

Leur maturation a lieu dans la région lombaire. Leur migration commence au troisième mois et se poursuit jusqu'au huitième mois où ils sont à l'intérieur des bourses.

Cette migration se fait en deux étapes :

. du troisième au cinquième mois c'est une migration relative par modification des rapports avec les autres organes due à l'allongement de l'embryon, la gonade se détachant du septum transversum et restant fixée à la région cloacale par le ligament inguinal (gubernaculum testis).

**LA DIFFERENCIATION FEMININE :
DEVELOPPEMENT DE L'OVAIRE ET DES CONDUITS GENITAUX**



*d'après GIROD et CZYBA
(Biologie de la Reproduction
Simep-Editions)*

- . du cinquième au huitième mois : phase de migration active sous l'influence hormonale (on peut faire alors descendre un ovaire en injectant des hormones mâles).

3 - LA DIFFERENCIATION FEMININE (voir planche III bis)

3.1. La différenciation ovarienne :

3.1.1. La huitième semaine :

Classiquement les cordons sexuels primaires se segmentent en amas réguliers et dégénèrent (KOELLIKER 1874). Cette première poussée de cordons médullaires sera remplacée par du tissu fibreux riche en vaisseaux (centre de l'ovaire).

A la huitième semaine une nouvelle prolifération de l'épithélium coelonique donne les cordons corticaux de VALENTIN PFLÜGER (DE WINIOWART).

Pour WITSCHI les cordons proviennent de la différenciation "in situ" du blastème paramésonephrotique et il n'existerait qu'une seule poussée. Le cortex ovarien provenant du mésoblaste de la lame latérale et serait à l'origine des cellules folliculaires.

Enfin, pour GROPP et OHNO (1966) les cellules folliculaires trouvent leur origine dans le blastème commun para-mésonephrotique. En histochimie on montre qu'il existe une multiplication du nombre des gonocytes primordiaux en position corticale ; ce qui correspond aux images de cordons de VALENTIN PFLÜGER mais la direction de la migration est opposée et l'origine cellulaire différente.

La partie la plus interne de la gonade est dépourvue de cellules germinales primordiales ; les éléments du rete vont dégénérer et donner naissance aux reliquats du reste ovarien.

3.1.2. Ultérieurement :

Après leur incorporation dans les cordons cellulaires issus du blastème, les cellules germinales primordiales se transforment en ovogonies. Les cellules du blastème commun se groupent en une couche monocellulaire autour de chaque ovogonie pour donner les follicules primordiaux.

Les autres cellules donneront en partie les formations interstielles et le stroma ovarien beaucoup plus tard.

Au total il faut actuellement ne plus parler de cordons sexuels primaires et secondaires, ni de compétition cortex médullaire. L'important est la direction de la différenciation du blastème génital.

3.2. Les conduits génitaux internes :

3.2.1. Les connexions génito-urinaires :

Elles dégénèrent en même temps que les cordons médullaires : c'est le reste ovarien qui est l'équivalent du rete testis.

3.2.2. Le mésonéphros et le canal de Wolff régressent

entre les stades embryonnaires correspondant à une taille de 48 et 66 mm, en donnant des reliquats embryonnaires.

Les tubes mésonéphrotiques et le canal de Wolff, situés au-dessus de la gonade forment l'hydatide pédiculée.

En regard de la gonade ils donnent l'organe de ROSENMULLER ou épooophore.

En dessous de l'ovaire : le paroophore.

Parfois persiste des kystes latéro-utérins et vaginaux : les canaux de GARTNER.

3.2.3. Les canaux de MÜLLER :

La partie supérieure comprise entre l'ouverture et le point de croisement avec le ligament inguinal forme les trompes de Fallope (HUNTER 1930 - ZAAIJER et ORTIZ 1969).

En dessous de ce croisement les deux canaux accolés longitudinalement à partir de la dixième semaine vont fusionner au troisième mois pour constituer le canal utéro-vaginal (13ème semaine) dont la partie inférieure est accolée à la paroi du sinus urogénital.

Le canal utéro-vaginal communique avec les trompes de Fallope par les cornes utérines ; il va s'allonger et s'aplatir d'avant en arrière.

La partie supérieure formera le corps de l'utérus (au cours du quatrième mois). Dans sa partie inférieure les parois antérieures et postérieures se soudent pour donner la lame épithéliale du vagin (KOFF-1933).

L'origine du vagin reste encore controversée : la plupart admettent actuellement une origine mullérienne supérieure, et inférieure à partir du sinus urogénital (par prolifération à partir du tubercule de MÜLLER constituant les bulbes sino-vaginaux.

Certains, comme GLENISTER (1962) pensent qu'il existe en plus une participation wolfienne au vagin.

Au cinquième mois la lame épithéliale du vagin donne à son extrémité supérieure une cupule qui se creuse. Le reste se désagrège (de la dix-huitième à la vingt-deuxième semaine) depuis l'hymen jusqu'au col déjà canalisé et une lumière apparaît à nouveau.

Le vagin reste séparé de la cavité du sinus urogénital par l'hymen qui dérive du tubercule de MÜLLER .

3.3. La migration de l'ovaire. Les remaniements des mésos.

Les déplacements des voies génitales :

L'ovaire et la trompe sont rattachés à la paroi postérieure par le ligament diaphragmatique en haut, le ligament inguinal en bas. Celui-ci au dessus de la trompe donne le ligament utéro-ovarien et en dessous le ligament rond.

A partir du troisième mois ovaire et trompe amorcent un mouvement de bascule latérale dans le petit bassin :

- la trompe devient horizontale,
- l'ovaire vient en arrière de la trompe,
- le mésopéritonéal suit et apparaît tendu entre ovaire et trompe : c'est le ligament large.

Donc, à l'inverse du testis, il n'y a pas de migration réelle mais seulement une migration relative.

3.4. Le sinus urogénital : (voir planche IV)

La portion vésico-uréthrale (au-dessus de l'abouchement de la lame vaginale) forme la vessie et la totalité de l'urèthre. Des évaginations épithéliales sont à l'origine des glandes

uréthrales de SKENE (équivalent de la prostate).

La portion génitale du sinus (en dessous de la lame) s'élargit et forme le vestibule et une partie du vagin comme on l'a vu.

3.5. Les organes génitaux externes : (voir planche V)

Se différencient au cours du troisième mois (JIRASEK - 1968).

Le tubercule génital forme le clitoris recouvert de son capuchon.

La membrane urogénitale disparaît, ouvrant à l'extérieur le vestibule à la neuvième semaine.

En conséquence les replis génitaux forment les petites lèvres.

Les bourrelets génitaux s'accroissent de façon importante et constituent les grandes lèvres qui en avant recouvrent le clitoris.

Chapitre 2

Mécanisme de la différenciation sexuelle

Chez les mammifères, en particulier dans l'espèce humaine, la distinction entre mâle et femelle se fait en considérant un certain nombre de facteurs propres à chaque sexe : les caractères sexuels. Ceux-ci sont représentés pour une part par certains éléments dépendant du "code génétique" lui-même et donc sont identiques chez tous les individus du même sexe ; pour une autre part sont sous la dépendance du "code linguistique" c'est-à-dire sous l'influence du milieu extérieur après la naissance.

Il est classique de distinguer :

- Les caractères sexuels primordiaux (sexe génétique) : l'A.D.N., support du code génétique, se répartit en 46 chromosomes : 44 autosomes et deux gonosomes : XX dans le sexe féminin ; XY dans le masculin. Ces gonosomes représentent le sexe génétique et proviennent par moitié du gamète issu du père et du gamète issu de la mère.
- Les caractères sexuels primitifs (sexe gonadique) : testis chez l'homme, ovaire chez la femme. Leur formation est induite par les caractères sexuels primordiaux.
- Les caractères sexuels primaires (sexe gonophorique) : constitués par les conduits génitaux et les organes génitaux externes.
- Les caractères sexuels secondaires (sexe somatique) apparaissent à la puberté

Chez l'homme les caractères sexuels primaires poursuivent leur développement de la naissance à la puberté : possibilité d'érections dans les premières années. Entre 10 et 13 ans débute la spermatogénèse et la maturation des glandes annexes du tractus génital (vésicules séminales - prostate).

Parallèlement les hormones mâles provoquent un développement de la musculature et du squelette, une répartition particulière de la pilosité, une différenciation du larynx.

Chez la femme le développement des caractères sexuels primaires se poursuit de la naissance à la puberté sous l'influence d'un faible taux d'oestrogènes.

A la puberté débute le fonctionnement cyclique de l'appareil génital. Le taux de sécrétion des oestrogènes, alors très augmenté, permet la formation des glandes mammaires et modifie la répartition adipeuse ainsi que la pilosité.

- Les caractères sexuels tertiaires (sexes comportemental phénotypique) représentent le comportement sexuel "instinctif" c'est-à-dire programmé génétiquement et sous la dépendance spécifique des hormones sexuelles. Mais il est bien difficile chez l'homme de ne pas tenir compte, en plus, d'un facteur d'environnement qui est étroitement intriqué.

- Les caractères sexuels quaternaires (sexes comportemental socio-culturel) [CZYBA J.C. - COSNIER J., 1972 (31)]

Dès sa naissance, et au seul vu de ses caractères sexuels primaires, l'enfant verra son sexe "signifiant" pour autrui avant même d'exister pour lui-même : attribution d'un prénom masculin ou féminin - code arbitraire désignant la féminité ou la virilité : choix des vêtements, coupe de cheveux, jouets...

Selon les données classiques la découverte de l'identité sexuelle se fait entre deux et trois ans et correspond à ce qui a été appelé depuis FREUD "complexe d'oedipe".

Mais il apparaît maintenant que l'identité sexuelle s'établit avant la fin de la deuxième année et peut-être de la première année par un processus d'identification primaire où l'attitude de la mère est prédominante (notamment dans les cas d'intersexualité).

1 - MECANISME DE LA DIFFERENCIATION GONADIQUE :

1.1. Le développement féminin :

Ni le caryotype 46 XX, ni la présence des ovaires ne sont indispensables à l'oricutation féminine [JOST-1953 (101)]. Mais 44/00 est léthal. Ce qui prouve aussi l'importance somatique de l'X.

Toutefois le caryotype 46 XX est nécessaire pour réaliser et maintenir un développement ovarien fonctionnel. En 1956 SINGH (172) étudie des avortons 45 XO et trouve dans le tissu ovarien des follicules primaires. Alors que ceux-ci sont absents chez l'adulte 45 XO puisqu'il existe seulement des streaks inhabités [JONES-1963 (97)].

Mais le mécanisme intime, chromosome ovaire, n'est pas connu.

Cependant :

- la délétion de n'importe quelle portion d'un X entraîne la formation d'un streak ;
- la délétion du bras court est associée à des streaks et aux anomalies somatiques et squelettiques turnériennes comme chez les sujets XO ;

- les délétions sur les bras longs sont souvent associées avec des streaks mais sans phénotype turnérien.

On peut donc dire que 2 X sont nécessaires à la présence d'ovaires normaux à la naissance, les anomalies squelettiques et somatiques dépendent de loci sur le bras court de l'X [FERGUSON-SMITH, 1964 (50)] .

La multiplicité de ces gènes somatiques explique la grande taille de l'X. Par contre la présence de 2 X ne paraît à priori pas logique, dans la mesure où les différences somatiques hommes femmes ne sont pas extrêmes et dans tous les tissus.

L'explication a été apportée avec la thèse de l'X dormant de MARY LYON (1962) : en fait un seul X est actif génétiquement ; l'autre, qui donne naissance à la chromatine sexuelle, a d'ailleurs une replication retardée comme l'ont prouvé les études à la thymidine marquée.

L'X actif provient indifféremment du père ou de la mère.

Mais pourquoi alors les sujets XO ont-ils des anomalies génito-somatiques. De même comment expliquer le phénotype du syndrome de KLINEFELTER ?

1.2. Le développement masculin :

1.2.1. Rôle des différents constituants de la gonade :

On a abandonné la théorie de WITCHI (202) d'antagonisme cortico-médullaire qui n'a, comme on l'a vu, aucun support histologique et qui, de plus, ne tient pas compte de l'assynchronisme de développement entre testis et ovaire.

En s'appuyant sur les constatations faites dans le cas du "free martinisme" JOST (102) émet l'hypothèse que la gonade indifférenciée donne spontanément un ovaire, mais que des mécanismes locaux, sous l'influence génique mâle liée à Y, une sorte de "substance inductrice", entraîne l'organogénèse testiculaire ; que ce ne serait pas un androgène mais que son lieu de production serait dans la gonade.

On sait que la différenciation testiculaire se produit entre la septième et la huitième semaine de vie intra-utérine et qu'à ce moment là, se fait en particulier la différenciation des cellules de LEYDIG responsables de la sécrétion de testostérone et dont le nombre augmente jusqu'au troisième mois. Or ces dates correspondent au pic de l'hormone gonadotrophique chez le fœtus et la mère REYES-1973 (154-155) ainsi qu'au pic du taux de testostérone et à la différenciation de l'appareil wolfien (l'inhibition mullérienne survenant aussi à cette époque).

1.2.2. Rôle de l'Y :

a/- Les observations :

Les testicules doivent avoir un développement et un fonctionnement normal très tôt.

Chez l'homme la différenciation testiculaire est sous la dépendance de l'Y.

Celui-ci garde son rôle même en présence d'X supplémentaires comme en témoignent les nombreux syndromes de KLINEFELTER, qu'ils soient 47 XXY, 48 XXXY voire 49 XXXXY. De plus il faut souligner dans ce cadre la rareté des ambiguïtés sexuelles.

Bien sûr il existe le problème des hommes 46 XX [FERGUSON-SMITH, 1966 (52)] mais l'on verra plus tard qu'il y a certainement une translocation d'au moins une partie de l'Y peut être sur un autosome, qui ne pouvait être mise en évidence par la cytogénétique classique.

On ne connaît pas actuellement le nombre ni la topographie exacte des différents gènes de l'Y. Toutefois les confrontations de la clinique et du caryotype permettent quelques hypothèses :

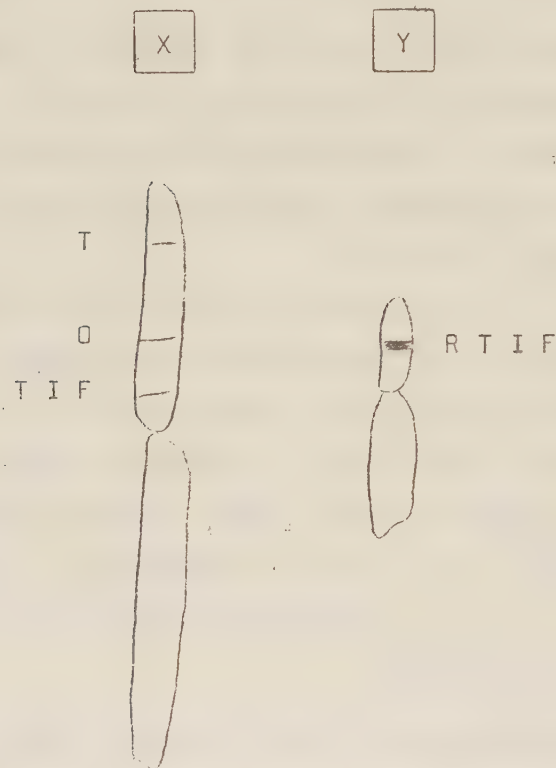
- la délétion du bras court avec streaks et phénotypes féminins a été rapportée [JACOB et ROSS, 1966 (90)] ;
- de même dans les observations d'isochromosomes pour les bras longs le développement testiculaire est impossible [GREENBLATT, 1964 - puis 1967 (71)]

On a donc pu déduire que les facteurs déterminants mâles nécessaires à la différenciation testiculaire étaient localisés sur le bras court de l'Y. MAC ILREE [1966 (116)] rapporte l'observation d'un sujet de phénotype masculin porteur d'un Y dicentrique pour les bras longs, avec un développement testiculaire normal mais atteint d'azoospermie, ce qui permet de localiser les facteurs déterminants mâles dans la région juxta-centromérique du bras court.

- Dans les observations d'isochromosome Y pour les bras courts on note la présence de tissu testiculaire rudimentaire ce qui permet de suggérer qu'en l'absence du bras long la différenciation testiculaire se produit mais ne peut évoluer.
- De même, certaines observations plaident en faveur d'une homologie entre bras longs de l'Y et courts de l'X.

PLANCHE VI

Cartographie des gènes de la différenciation : opéron gonade selon BOCZKOWSKI et HAMERTON .



T = gène de la différenciation testiculaire

O = gène de la différenciation ovarienne

T I F = testicle inhibiting factor

R T I F = releasing T I F

Mais beaucoup d'observations ne tiennent compte que du résultat caryotypique chez l'individu né et en fait il semble que le moment de survenue de l'anomalie de l'Y pourrait avoir une grande importance en elle-même, fragilisant ainsi les hypothèses précédentes (COHEN, 1973).

b/- Hypothèses du mécanisme d'action génique :

Les facteurs déterminants l'induction testiculaire seraient situés sur les bras courts de l'Y et les facteurs de maturation, en particulier ceux contrôlant la sécrétion hormonale, dans la portion juxta-contromérique des bras longs.

La spermatogénèse serait contrôlée par des facteurs situés au niveau de la constriction secondaire. Les facteurs de morphogénèse somatique seraient au tiers supérieur du bras long. Enfin la région distale de ceux-ci serait occupée par des gènes contrôlant et harmonisant le fonctionnement de toutes ces structures.

HAMERTON (78) puis BOCZKOWSKI (19) proposent la théorie de l' "OPERON-GONADE" (voir planche VI) des gènes régulateurs situés sur les bras courts dans la région juxta-contromérique de l'Y vont agir sur les gènes de structure du gonosome X en inactivant les séquences géniques féminisantes et en dérégulant les gènes masculinisants. Ceux-ci vont induire des réactions enzymatiques en particulier au niveau de la bio-synthèse des stéroïdes sexuels.

En l'absence de chromosome Y les gènes masculinisants pourraient être stimulés par des séquences géniques autosomales (de tels mécanismes n'ont été démontrés que chez la drosophile : STURTEVANT) (182 bis).

La situation inverse, c'est-à-dire des dysmorphies turné-riennes chez des sujets 46 XY est par contre très classique. Mais dans une observation de DE GENNES et DE GROUCHY il est établi que le père du patient avait reçu une dose importante de rayons ionisants, posant donc chez de tels sujets le problème de la "valeur fonctionnelle" de l'Y transmis.

Mais il faut bien reconnaître que de plus en plus à l'heure actuelle l'on revient sur le concept même de gène de régulation si bien que prend toute sa valeur le problème de l'antigène H-Y.

1.2.3. Le problème de l'H-Y.

Comme on l'a vu il est en principe admis que le chromosome Y est nécessaire à la différenciation masculine, mais le mécanisme de son expression phénotypique reste mystérieux.

Il est donc d'un intérêt majeur d'avoir découvert un antigène lié à l'Y.

Les premiers, GASSER et SILVER en 1972 (65) découvrirent que la souris femelle ayant reçu une greffe de peau d'un mâle de la même souche formait des anticorps, alors qu'elle n'en formait pas si la peau provenait d'une autre femelle. D'où l'hypothèse d'un antigène appelé H Y porté par le mâle. On peut obtenir un antisérum HY et détecter la présence de l'antigène dans toutes les cellules du mâle, le matériel d'étude de choix étant le sperme.

WACHTEL en 1975 (196-197) rapporte que les hommes XYY et XYY/XXYY possèdent plus d'antigène sur leurs leucocytes que les sujets XY.

Donc on peut raisonnablement penser que cet antigène est bien porté par l'Y.

Inversement, l'H Y est un marqueur qualitatif et quantitatif du chromosome Y.

La première application a été l'étude des hommes XX (1/15.000 enfants masculins).

Chez plusieurs de ceux-ci on a retrouvé l'antigène présent comme chez un mâle normal si bien que cela apporte du crédit à l'hypothèse de la translocation du matériel génique de l'Y ou, du moins, d'une partie sur un autosome chez ces sujets.

Comme WACHTEL et OHNO (75) on peut envisager que l'antigène H Y représente le déterminant primitif de la différenciation masculine.

Celui-ci n'est pas suffisant ; en effet on connaît une femme avec un syndrome de TURNER qui possède l'antigène H-Y.

Mais l'on sait que quelques syndromes de TURNER peuvent être XO/XY, au moins dans certains tissus.

Si bien que même dans de tels cas il est de grande importance de chercher l'antigène car il peut être le stigmate d'un clone XY "caché" (et l'on sait qu'alors le risque de tumeur gonadique est sensiblement augmenté).

1.3. Les données biochimiques :

Les expériences d'inversion du sexe gonadique au moyen de stéroïdes hormonaux conduisent à penser que la biosynthèse des hormones stéroïdes intervient pour induire cette différenciation gonadique.

BAILLIE (66-67) a mis en évidence chez l'embryon humain de sexe masculin des enzymes (la 3 bêta et la 17 bêta hydroxy stéroïde

Déshydrogénase) de la biosynthèse des stéroïdes sexuels avant même la différenciation histologique de la gonade à la sixième semaine.

La 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase n'a été retrouvée qu'à un stade beaucoup plus tardif dans le cas de développement ovarien (GOLDMAN, 1966 - SCHLEGEL, 1969).

OHNO [1969 (140)] , partant du fait que l'ovaire et le testicule adulte sont capables de synthétiser tous deux oestrogènes et androgènes selon un rapport inverse, pense que l'orientation préférentielle de la chaîne de synthèse dans un sens ou l'autre constitue dans les cellules mésenchymateuses la clé de la différenciation gonadique.

L'androstène dione serait la plaque tournante. La bêta hydroxylation chez le mâle donnent la testostérone, chez la femelle l'aromatisation conduisant aux oestrogènes.

Mais ce rôle des stéroïdes dans la différenciation paraît démenti par la clinique :

- dans la féminisation testiculaire où il existe une insensibilité périphérique aux androgènes la différenciation testiculaire s'opère normalement ;
- dans l'hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales PRADER, 1955 (151) par déficit en desmolase, le déficit en delta 5-3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase, le déficit en 17 céto réductase, 17-20 desmolase et 17 alpha hydroxylase, toutes enzymopathies entraînant un blocage plus ou moins complet de la production androgénique, le sexe gonadique est conforme au sexe chromosomique en particulier chez les garçons.

Mais par contre ces déficits permettent déjà de suspecter l'importance de l'imprégnation hormonale dans la différenciation des organes génitaux.

II - MECANISME DE LA DIFFERENCIATION DES ORGANES GENITAUX :

JOST en 1947 (101) montre que la castration bilatérale d'un foetus de lapin femelle n'a pas grande importance : les canaux de Wolff régressent normalement alors que le système mullérien continue à se développer tout en étant plus petit que la normale. Par contre la castration bilatérale d'un foetus mâle entraîne aussi un développement mullérien et une régression wolffienne si elle est réalisée avant le vingt-troisième jour ; après elle est sans effet et l'orientation se fait dans un sens masculin normal.

L'action de ce testicule embryonnaire est locale puisque la castration unilatérale entraîne une différenciation masculine du côté du testicule et que du côté castré le canal de MULLER se développe.

Des canaux de MULLER prélevés au stade de la gonade indifférenciée se développent spontanément en culture, alors que si l'on cultive à leur voisinage un testicule embryonnaire de rat (JOST et BERGERAND, 1949) ou humain [JOST et BOZIC, 1951 (102); JOSSO, 1970] on assiste à leur régression.

Des canaux wolffiens cultivés isolément régressent quelque soit le sexe d'origine. Mais si le testis embryonnaire est placé à leur contact on assiste au développement d'un système wolfien normal.

Des implants de testostérone dans la cavité péritonéale d'animaux castrés, mâles ou femelles, entraînent des conduits et des organes génitaux externes masculins, mais il n'y a pas d'inhibition mullérienne.

Toutefois cette masculinisation n'est pas tout à fait complète comme si le testicule était capable de produire un "facteur stabilisant" supplémentaire.

L'utilisation de l'acétate de cyprotérone qui est un inhibiteur périphérique compétitif des androgènes entraîne une non différenciation wolffienne et une ambiguïté sévère.

On en retire donc en particulier que l'inhibition mullérienne n'est pas sous la dépendance des androgènes [NEYMANN, 1970 (137)] .

Il apparaît que les testicules, en plus de leur sécrétion de testostérone à partir des cellules de Leydig, sécrètent pendant une courte période une autre substance appelée "Mullerian inhibiting factor" ou "Anti mullerian hormon" comme l'a montré Nathalie JOSSO entre 1970 et 1974 (100).

L'action de ce facteur n'est pas perturbée dans l'insensibilité périphérique aux androgènes, qu'elle soit induite expérimentalement ou, comme c'est le cas, en clinique.

Il apparaît comme sécrété par les cellules de SERTOLI (prouvé par microdissection des tubes séminifères du testicule foetal de veau après irradiation, c'est-à-dire destruction des cellules germinales (99)). Son action est interspécifique dans l'ordre des mammifères et purement locale (en cas de différenciation testiculaire unilatérale la régression mullérienne ne se produit que du côté du testis).

Enfin l'interposition d'une membrane uniquement perméable aux poids moléculaires inférieurs à 15.000 entre testis et son organe cible empêche l'inhibition.

On peut donc penser que le "Mullerian inhibiting factor" n'est pas un stéroïde sous sa forme libre mais que son action est soutenue par une macro molécule.

Le syndrome de pseudohermaphrodisme mâle interne ou "hommes à utérus" semble bien aller dans le sens de cette théorie.
[PIQUET-GAUTHIER, 1975 (148)]

Par ailleurs on sait qu'il existe des anomalies du phénotype en dépit d'un développement testiculaire normal avec une bonne sécrétion à la fois de testostérone et d'inhibine.

Au cours des dix dernières années des auteurs ont montré que la testostérone agissait comme une préhormone dans certains organes cibles ; dans ces sites spécifiques la testostérone est convertie en 5 alpha dihydrotestérone par un enzyme microsomial la 5 alpha réductase. Chez le foetus de rat et le foetus humain cet enzyme est présent dans le sinus urogénital et le tubercule génital avant leur différenciation dans le sens masculin [SILTERI-WILSON, 1974 (174)] .

Sur les canaux wolfiens la synthèse de dihydrotestostérone n'existe plus après la différenciation de l'épididyme des déférents et des vésicules séminales.

L'étude clinique des individus mâles atteints de déficit en 5 réductase oblige à envisager le rôle différent et complémentaire de deux androgènes, la testostérone et son métabolite dans l'embryogénèse masculine.

La testostérone entre dans certaines cellules cibles et se fixe sur un récepteur cytoplasmique ou bien, dans d'autres cellules, est convertie en dihydrotestostérone qui se fixe aussi sur un récepteur cytoplasmique. Puis il y a passage dans le noyau et fixation sur la chromatine induisant une production d'ARN messager et finalement participation à des métabolismes variés par le biais enzymatique vraisemblablement [CHAN L., O'MALLEY B.W. 1976 (26)]

Actuellement on décrit des syndromes de testicule féminisants incomplet qui correspondent à une insuffisance de chacune de ces étapes.

Pour se résumer : pour qu'il y ait un phénotype mâle normal il faut :

- que les testicules soient bien différenciés et fonctionnels ;
- que pendant une période critique le "mullerian inhibiting factor" probablement sécrété par les cellules de SERTOLI, et la testostérone sécrétée par les cellules de LEYDIG soient produits en quantité suffisante ;
- "L'inhibine" agit localement en faisant régresser le système mullérien ;
- La testostérone par action systémique différencie les conduits wolffiens (vésicule séminale, déférent, épидидyme).
- Dans certains récepteurs, essentiellement au niveau des organes génitaux externes (gland, pénis, bourses) la testostérone entre jusque dans le noyau de la cellule en s'étant transformée par la 5 alpha réductase en dihydrotestostérone.

Tout ceci, bien sûr, est contrôlé génétiquement.

On a déjà vu le rôle des gonosomes. Mais il est fondamental de souligner que les enzymes de biosynthèse de la testostérone et la 5 alpha réductase sont sous la dépendance de gènes autosomiques.

Certaines inefficacités de "l'inhibine" sont transmises comme un trait récessif soit autosomique, soit lié à l'X.

Par des études de linkage chez la souris M. LYON a montré que les récepteurs cellulaires androgéniques étaient sous le contrôle de gènes liés à l'X.

Finalement donc, tant les autosomes que l'X et l'Y participent à l'élaboration du phénotype mâle. [CHAMBON, 1972 (25)]

III - MECANISME DES DIFFERENCIATIONS ULTERIEURES :

Dans les derniers jours de la vie foetale et dans les premiers jours suivant la naissance l'hypothalamus et l'hypophyse, sous l'influence des hormones sexuelles, subissent une différenciation qui les rend aptes à fonctionner de façon cyclique chez la femme et continue chez l'homme.

Or, hypothalamus et hypophyse règlent les sécrétions hormonales gonadiques et évolution des gamètes.

Le fait est prouvé par l'injection à un jeune animal d'oestrogènes: il y aura à la puberté une activité gonadotrope hypophysaire cyclique.

Les oestrogènes semblent agir en bloquant l'action des androgènes, en particulier en augmentant leur fixation sur le Te BG [CHAN L., O'MALLET B.W., 1976 (26)].

Cette sexualisation de l'hypothalamus peut donc être perturbée par l'injection à la mère d'hormones dans les derniers jours de la gestation ou par la prise en cours d'allaitement de stéroïdes artificiels anticonceptionnels (chez le hamster entraîne une stérilité définitive).

En clinique PRADER a été amené à discuter un pseudohermaphrodisme masculin d'origine centrale.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

1 - Méthodologie

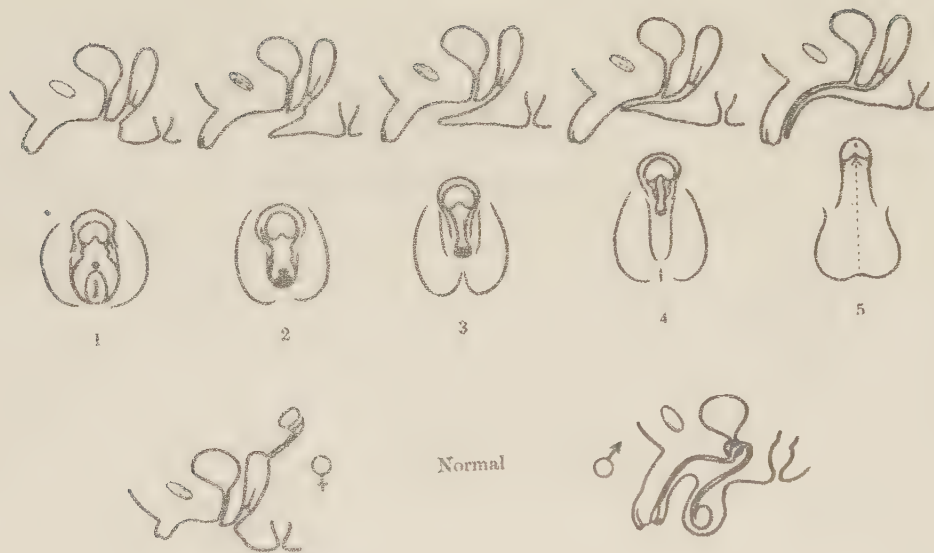
2 - Etude analytique

- P L A N -

1 - Méthodologie

2 - Etude Analytique

Planche VII



Organes génitaux externes intersexuels : Types 1-5
(D'après PRADER)

Méthodologie

Dix observations de dysgénésie gonadique mixte ont été recensées dans les Services lyonnais de pédiatrie du Professeur JEUNE (7), du Professeur FRANCOIS (2) et du Professeur BETHENOD (1).

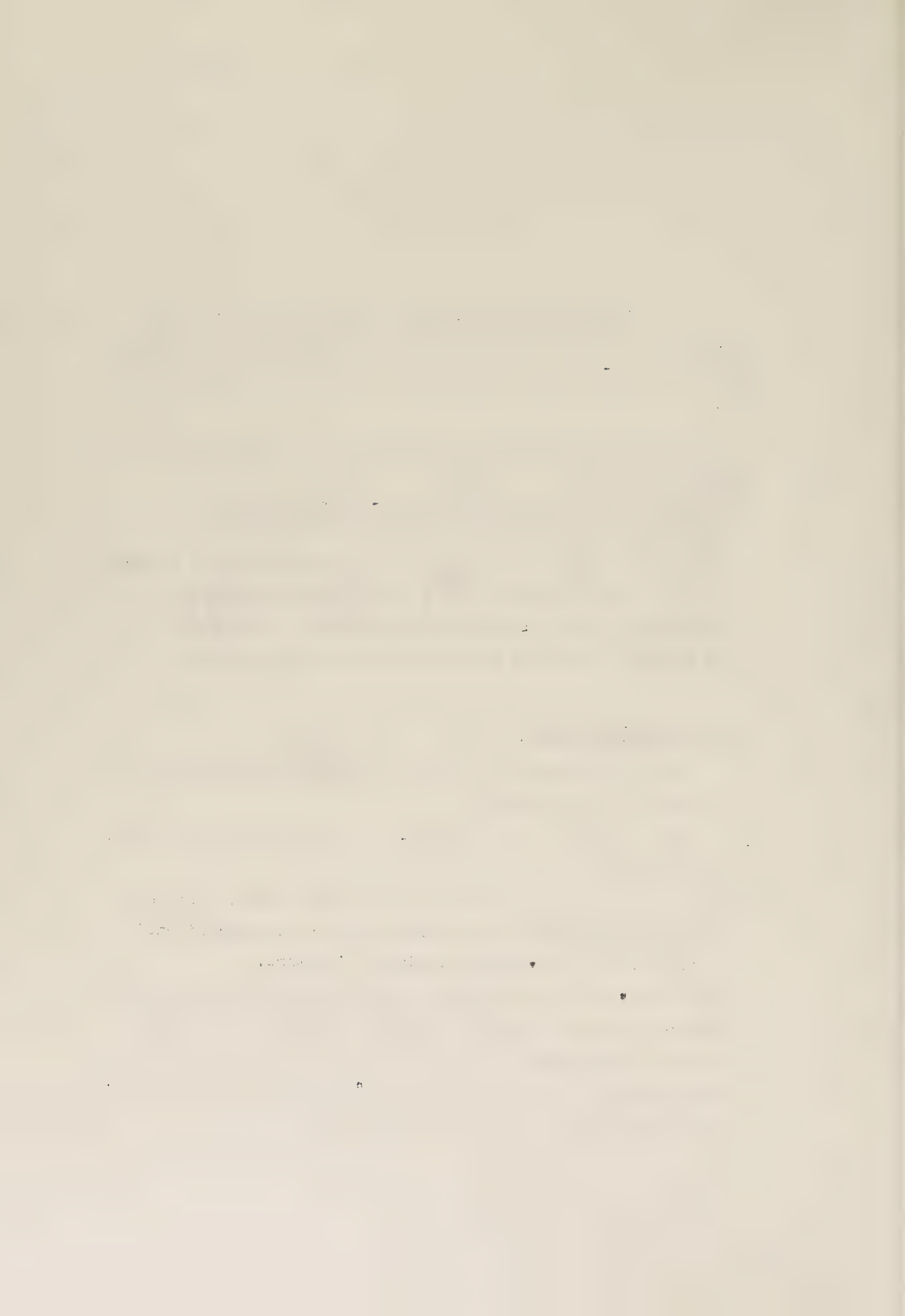
Pour que le diagnostic soit retenu, les critères suivants ont été exigés :

- ambiguïté sexuelle clinique avec sinus urogénital,
- sexe chromatinien négatif,
- vérification de l'état anatomique des organes génitaux internes avec des éléments testiculaires d'un côté, un streak ou l'absence de tissu gonadique identifiable de l'autre côté, et des éléments d'origine mullérienne en principe utérins.

I. L'ambiguïté sexuelle

Elle a été codifiée d'après la classification de Prader en 5 types (151) (voir planche VII).

- le type 1 montre un agrandissement du clitoris sans autre anomalie génitale ;
- dans le type 2, il existe de plus une fusion postérieure des grandes lèvres avec un sinus urogénital en forme d'entonnoir au fond duquel s'ouvrent le vagin et l'urèthre ;
- dans le type 3, le clitoris est plus important. A la base de celui-ci s'ouvre un orifice du sinus urogénital plus étroit. La fusion des grandes lèvres s'est accentuée ;
- dans le type 4, il existe un organe pénoclitoridien développé, à la base duquel se trouve un orifice punctiforme ;



- dans le type 5, la virilisation de l'organe pénoclitoridien réalise un aspect masculin complet, mais les bourses sont vides.

II. L'exploration des organes génitaux internes

Elle a comporté :

- une génitographie rétrograde,
- une étude de l'urèthre par voie endoscopique,
- une exploration chirurgicale de la cavité pelvienne,
- une étude histologique des gonades.

III. Biochimie endocrinienne

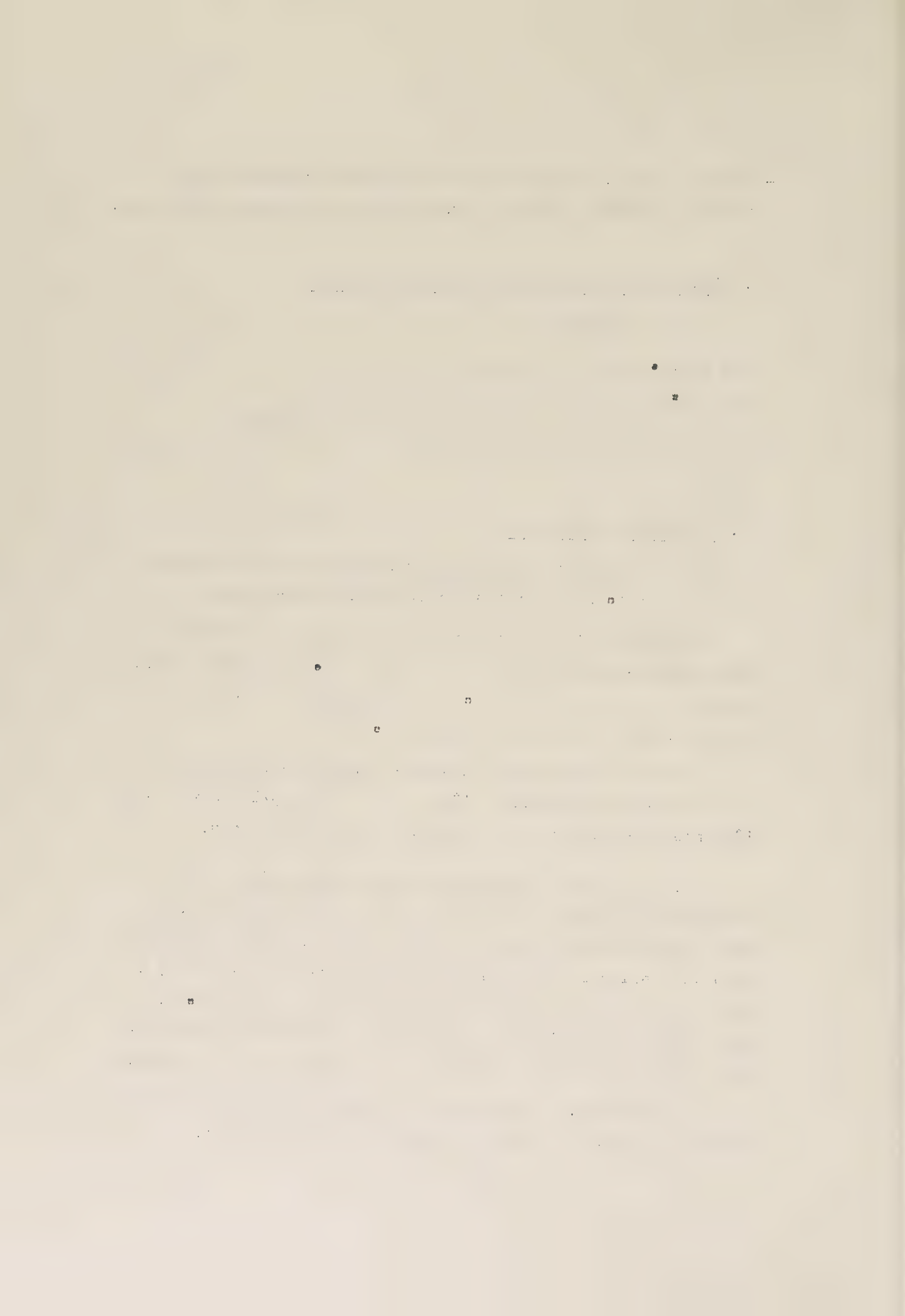
III.1. La plupart des dosages hormonaux ont été effectués dans le laboratoire du Professeur BERTRAND (INSERM Lyon).

Le dosage de la testostérone plasmatique a été effectué par méthode radio-immunologique avec ou sans chromatographie (depuis octobre 1976). Les normales sont respectivement à 7 (3-15) et 20 (18-30) mg/100 ml pour l'enfant prépubère.

Pour le laboratoire, les taux normaux de 17 CS sont à 0,1 à 10 mg/24 heures selon l'âge, et à 1 à 12 mg/24 heures selon l'âge pour les KGS, ce qu'on retrouve dans tous nos cas.

III.2. La valeur fonctionnelle des gonades mâles a été étudiée par le dosage de la testostérone plasmatique avant et après stimulation par les gonadotrophines chorioniques humaines (HCG) (93) selon un protocole standard (SAEZ-BERTRAND) (160) : 1.500 unités IM un jour sur deux avec au total 7 injections, soit 10.500 unités d'HCG. Le dosage de la testostérone est pratiqué avant la première injection et le lendemain de la dernière.

En moyenne, la testostérone atteint alors chez le garçon prépubère un taux de 554 ± 121 ng/100 ml en fin de test.



III.3. La réceptivité périphérique aux androgènes a été étudiée :

- sur les modifications cliniques locales lors du test de stimulation par les gonadotrophines chorioniques.
- par l'administration d'androgènes selon un mode précisé dans chaque observation.

Dans tous nos cas, nous avons conclu à une réceptivité périphérique intacte.

IV. Etude chromosomique

- la détermination du sexe chromatinien (ou chromatine sexuelle) a été réalisée dans le laboratoire du Professeur BERTRAND : recherche chiffrée des corpuscules de Barr dans les noyaux des cellules salivaires obtenues par frottis buccal.

Les caryotypes ont été étudiés dans le laboratoire de cytogénétique du Docteur C. LAURENT (Institut Pasteur, Lyon) :

- étude avec dénaturation en bandes R pour les observations les plus récentes dans les leucocytes du sang périphérique,
- étude sur noyaux de fibroblastes de peau et de tissu gonadique biopsé lors des laparotomies exploratrices.
- étude en immunofluorescence de l'Y quand celui-ci paraissait anormal selon les méthodes classiques.

V. Le développement staturo-pondéral

Il a été interprété selon les normes de l'étude semi-longitudinale de SEMPE et PEDRON (Paris, 1962), en tenant compte du sexe définitif.

VI. L'âge osseux

Calculé selon la méthode de GREULICH et PYLE, il a été retrouvé dans toutes nos observations non significativement différent de l'âge chronologique.

Enfin, nous avons classé chronologiquement nos observations de I à X en tenant compte de la date de la première hospitalisation (en chiffres romains).

En effet, nous verrons qu'il existe au cours de ces 13 années une évolution sensible de la conduite à tenir proposée.



Etude analytique

OBSERVATION N° I (Pr BETHENOD, n° 3035)

M... Patrick, né le 3 septembre 1964

Antécédents :

- familiaux :

- . originaire de la région lyonnaise,
- . pas de consanguinité parentale,
- . parents dans leur 3e décade.

- collatéraux :

- . fils unique.

- personnels :

- . né 3 semaines avant terme,
- . souffrance foetale,
- . déclaré de sexe masculin.

Pour la première fois, hospitalisé à l'âge de 5 semaines dans le Service du Professeur BETHENOD (Hôpital Debrousse) pour hypotrophie et mauvais état général qu'on rapporte à une infection urinaire.

Initialement, la malformation génitale est interprétée comme un grand hypospade et le dossier est classé dans le cadre des pseudo-hermaphrodismes masculins malformatifs. La précarité de l'état général ne permet pas de pousser alors les investigations, en dehors d'une génitographie à l'âge de 8 mois qui montre une petite cavité au niveau de l'utricule prostatique.

A l'examen à 6 mois on note :

- les organes génitaux externes :

- . une verge coudée par une bride inférieure,
- . un prépuce non circonférentiel,
- . des replis labioscrotaux fusionnés en un scrotum très hypoplasique,
- . l'orifice urogénital est unique en position périnéale, sans vestibule visible.

Au total, il s'agit d'un type 3 de Prader avec une asymétrie scrotale nette.

- les gonades :

- . la gonade gauche est perçue en place dans le scrotum, alors que la gonade droite est dans le canal inguinal, non abaissable.

Par ailleurs,

- la taille est petite à - 3 ds ;
- il existe des naevi, une ébauche de ptérygium coli, des oreilles implantées basses, une dystrophie de la trame osseuse du poignet du même type que celle rencontrée dans le syndrome de Turner.

Examens complémentaires :

- le sexe chromatinien est négatif ;
- le caryotype montre une mosaïque 45 XO/46 XY sur sang périphérique ;
- l'urographie intraveineuse montre une bifidité rénale gauche et il existe un reflux urétéral bilatéral massif sur la cystographie ;
- à l'occasion de cette dernière, on met en évidence une cavité interprêtée comme un utérus et une trompe droite.

Précision des organes génitaux internes :

une laparotomie exploratrice est réalisée à l'âge de 16 mois (Pr MOLLARD) : il n'y a pas d'utérus macroscopique ;

- + à droite, une "trompe" très allongée part du plancher périnéal et conduit à une formation kystique pleine de liquide, située dans le canal inguinal ;

+ à gauche, un déférent court va jusqu'à un testis d'aspect normal et coiffé d'un épididyme. Une biopsie est réalisée sur cette gonade.

Les annexes droites sont enlevées.

Histologiquement (Dr GILLY) :

- la gonade gauche est faite de tissu testiculaire avec tubes séminifères, souvent sans lumière visible. Quelques rares spermatogonies.
On ne met pas en évidence de cellules de Leydig d'une manière formelle.
- l'annexe droite est formée dans sa portion tubulaire par une trompe typique histologiquement. Une portion plus plate n'est formée que par du tissu conjonctif riche en vaisseaux comme un streack. Enfin, la partie inférieure du fragment correspond à un utérus. Aucun élément folliculaire visible.

Diagnostic - Choix du sexe

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :

- l'ambiguïté,
- les stigmates turnériens,
- la chromatine négative,
- le caryotype,
- le type des organes génitaux internes.

L'enfant est maintenu en garçon sur les arguments suivants :

- aspect anatomique initial,
- présence d'un testicule en histologie,
- volonté des parents.

Evolution

Un premier test aux gonadotrophines chorioniques est réalisé à l'âge de 2 ans.

Les modifications cliniques ne sont pas notées.

La testostérone passe de 21 à 415 mg/100 ml.

Entre 8 mois et 11 ans et demi, l'enfant subit quatre interventions : corrections itératives en plusieurs temps de l'hy-

pospade, et cure de l'ectopie (en effet, secondairement, le testis a ascensionné).

L'enfant urine assis jusqu'à l'âge de 11 ans.

La verge ne grossissant pas (3 cm de long sur 4,5 de circonférence), un nouveau test aux gonadotrophines est réalisé à l'âge de 9 ans : la testostérone passe alors de 12,5 à 245 mg/100 ml.

Un test de sensibilité locale aux androgènes est réalisé (percutacrine androgénique *). La réponse locale est satisfaisante signant une réceptivité normale aux androgènes.

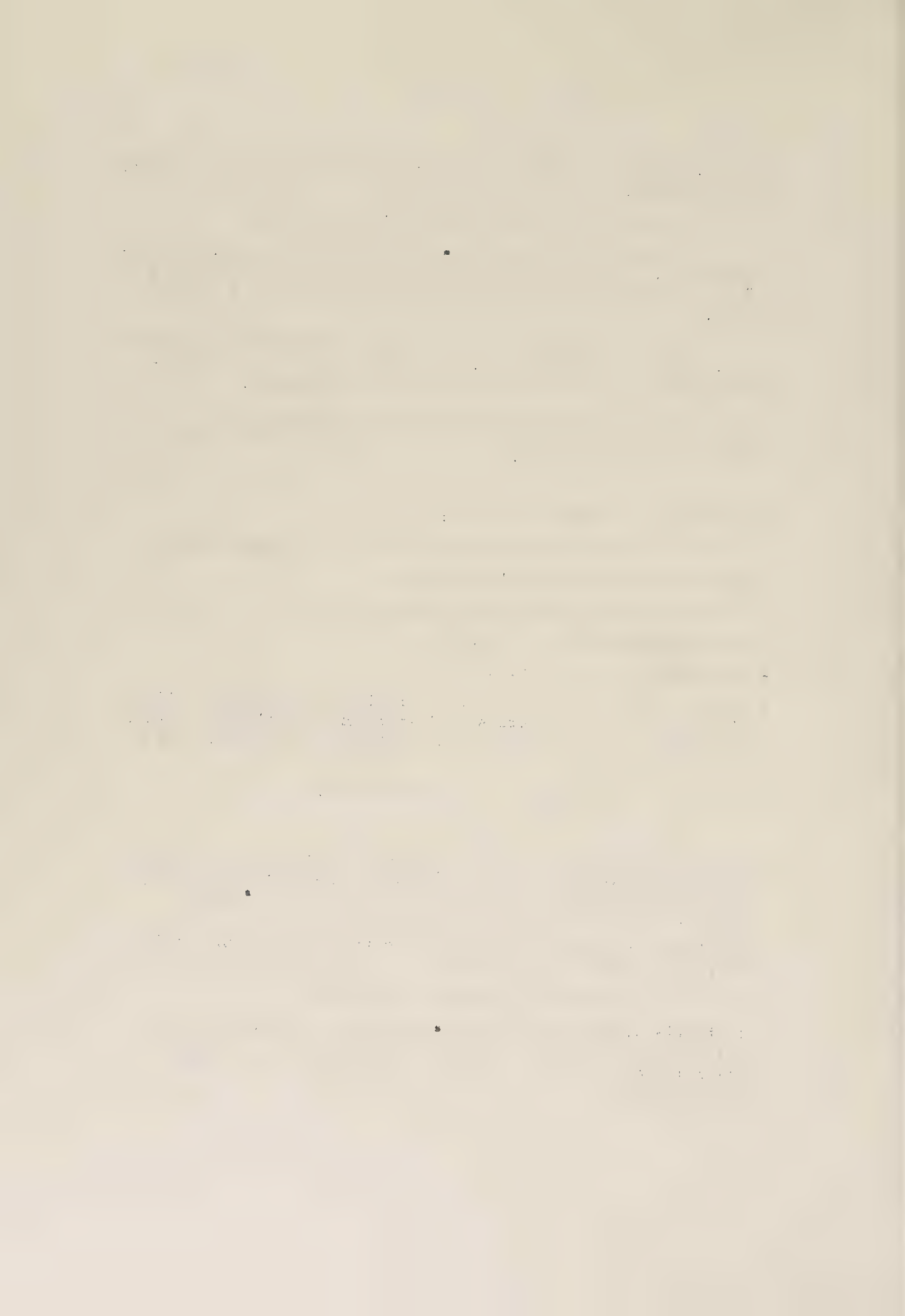
Devant l'intensité des problèmes psychologiques, un changement de sexe est alors envisagé puis finalement rejeté (non accepté par la mère).

Actuellement, à l'âge de 12 ans :

- la verge mesure toujours 3 cm de long sur 5 de circonférence ;
- aucun signe de puberté n'est retenu ;
- le testicule est difficilement perçu, petit ;
- la testostérone est à 11 mg/100 ml ;
- la taille est de 125 cm, soit - 3 ds ;
- il est noté au cours de chaque entretien psychologique qu'il n'existe aucune ouverture sur l'extérieur, que l'enfant refuse de coucher en dehors de chez lui alors que la scolarité est à peu près normale ;
- le quotient intellectuel est chiffré à 100.

En résumé :

- à cause de l'importance de l'uropathie associée, le diagnostic de pseudohermaphrodisme masculin malformatif est porté au début ;
- il s'agit d'un type 3 de Prader avec franche assymétrie initiale des replis labioscrotaux ;
- on note la présence de stigmates turnériens ;
- le testis dysgénétique est en place dans le scrotum au début puis devient ectopique ; sa valeur fonctionnelle est bonne initialement, mais ses capacités sécrétoires sont altérées secondairement ;



- l'utérus non médian est du côté du streak ;
- la chromatine sexuelle est négative. Il existe une mosaïque XO/XY ;
- on retient une mauvaise évolution locale des organes génitaux dans le sens masculin et une absence de début de puberté à 12 ans ;
- de gros troubles psychologiques persistent.

OBSERVATION N° II (Pr JEUNE, n° 6358 bis)

V... Dominique, né le 1er février 1965

Antécédents :

- familiaux :

- . originaire de la Loire,
- . pas de consanguinité parentale,
- . parents dans la 3e décade.

- collatéraux :

- . 1 frère en bonne santé.

- personnels :

- . né au terme d'une grossesse marquée par la prise de deux suppositoires de l'association progestérone (40 mg) benzoate d'oestradiol (4 mg) (PROLUTON-OESTRADIOL *) en début de gestation ;
- . P.N. : 2.700 g ;
- . adressé à l'âge de 3 jours dans le Service du Pr JEUNE (Hôpital Debrousse) pour détermination du sexe. Le prénom ambigu a été initialement imposé par l'accoucheur.

Description de l'ambiguïté :

- les organes génitaux externes :

- . l'organe pénoclitordien est bien développé avec un prépuce dorsal,
- . les replis labioscrotaux sont soudés,
- . l'orifice urogénital est à la base du pénis, au fond d'une petite gouttière à la face ventrale de la verge.

Si bien que l'ambiguïté correspond à un type 4 de Prader et qu'il existe une certaine asymétrie scrotale.

- les gonades :

Ne sont pas en place : à gauche, aucune gonade n'est perçue tandis qu'à droite on retrouve une petite masse fuyante sous le doigt dans le canal inguinal, au sein d'une hernie. L'engouement de celle-ci à 3 jours de vie nécessitera une intervention chirurgicale en urgence, permettant d'évoquer le diagnostic.

Aspect général :

- la taille est petite (dans le canal de - 2 ds),
- il n'existe pas d'autres stigmates turnériens.

Examens complémentaires :

- le sexe chromatinien est négatif,
- le caryotype sur sang périphérique montre une mosaïque équilibrée 45 XO/46 XY,
- l'urographie intraveineuse et la cystographie sont normales.

Précisions des organes génitaux internes :

- la génitographie, à 10 jours de vie, retrouve une cavité piriforme avec une empreinte utérine,
- une uréthroscopie (Pr MOLLARD) montre un conduit masculin,
- la laparotomie exploratrice à l'âge de 1 mois trouve un utérus médian. A gauche, une trompe et une minuscule gonade (3 mm/2) accolée au voisinage de la corne utérine. A droite, il existe un cordon fibreux sur le trajet du déférent. A l'extrémité de celui-ci, dans une hernie, une masse sphérique, plutôt testiculaire de 1 cm de diamètre.

On décide alors de réaliser une biopsie de la gonade droite, plus une ablation de l'utérus et des annexes gauches.

Histologiquement (Pr SALLE) :

La gonade droite est un testis immature avec des tubes séminipares, faiblement habités par 8 spermatogonies pour 50 tubes, et de nombreuses cellules de Leydig.

La gonade gauche ne montre que du tissu conjonctif évoquant un strome ovarien donc un streack. Mais des recoupes affirment la présence d'un gonocytome de type II ou dysgerminome. Aucun follicule n'est visible.

Le dernier fragment correspond bien à un utérus normal.

Diagnostic - Choix du sexe :

Tous les éléments du diagnostic de dysgénésie gonadique mixte sont donc présents : ambiguïté, chromatine sexuelle, caryotype, type des organes génitaux internes.

Sur l'aspect extérieur très masculinisé, en raison du désir parental et à cause de la réponse histologique sur la gonade droite montrant bien sa nature testiculaire (testis immature mais d'un aspect non différent de ce que l'on observe dans

le testicule prépubère), il est alors décidé de donner un sexe légal masculin à l'enfant.

Evolution :

Ce n'est qu'à l'âge de 3 ans, avant la première intervention correctrice sur la verge, que l'on peut étudier la valeur fonctionnelle du testicule.

Le test standard aux gonadotrophines n'entraîne une augmentation de la testostérone plasmatique que de 23 à 222 mg/100 ml.

La sensibilité périphérique aux androgènes est satisfaisante comme le prouve la bonne réaction locale à l'injection de 5 mg/m² pendant 7 jours, puis 20 mg/m² pendant 7 jours de propionate de testostérone (STERANDRYL *) ainsi que la franche positivation du bilan azoté.

Entre février 1968 et janvier 1975, il y a quatre interventions correctrices sur l'hypospade qui aboutissent finalement à un organe de 3 cm de long sur 5,5 de circonférence et qui ne grossit pas depuis, c'est-à-dire que les mensurations sont retrouvées identiques à l'âge de 12 ans.

L'enfant urine assis jusqu'à l'âge de 10 ans.

Le testis reste infantile, environ 1 ml, actuellement perçu très haut dans le canal inguinal non abaissable.

La testostérone est à 9,4 mg/100 ml. Il n'existe aucun signe clinique de puberté débutante.

La taille est de 125 cm, soit - 3 ds.

La scolarité se fait dans les délais normaux, mais il existe un problème d'insertion important au niveau de ses camarades, l'enfant étant très mal accepté. Le quotient de développement est évalué à 100.

L'anxiété parentale est notée à toutes les consultations.

En résumé :

Le diagnostic et le choix du sexe ont été faits en période néonatale.

La capacité fonctionnelle du testicule n'a pu être testée qu'ultérieurement.

L'ambiguïté sexuelle, bien que correspondant à un type 4 de Prader, a posé des problèmes chirurgicaux de réfection de la verge pendant 10 ans. Le phallus reste très petit. Il existe initialement une asymétrie scrotale. Le testis ectopique est palpable. Aucun signe pubertaire à 12 ans.

La chromatine sexuelle est négative. Le caryotype est une mosaïque 45 XO/46 XY.

La taille est petite.

Il existe de grosses difficultés d'adaptativité sociale.

Le prénom ambigü, initialement choisi, a été conservé.

OBSERVATION N° III (Pr FRANCOIS, FR 5543)

G... Dominique, née le 17 juillet 1964

Antécédents :

- familiaux :

- . originaire de Saône-et-Loire,
- . pas de consanguinité parentale.

- collatéraux :

- . une fausse couche spontanée en 1961,
- . une soeur décédée d'hémorragie méningée, à 10 jours de vie.

- personnels :

- . née au terme d'une grossesse marquée par un contage rubéoleux.
Hospitalisée à la naissance à Clermont-Ferrand pour ambiguïté sexuelle (choix du sexe masculin alors sur l'aspect des organes génitaux externes et le caryotype 46 XY) ;
- . vue une première fois en consultation à l'âge de 1 an dans le Service du Pr FRANCOIS, mais l'hospitalisation principale a eu lieu à l'âge de 31 mois, motivée par une nouvelle exploration de l'ambiguïté avant correction chirurgicale (Hôpital Edouard Herriot).

Description de l'ambiguïté sexuelle :

- les organes génitaux externes :

- . l'organe pénoclitoridien mesure 3 cm ;
- . le prépuce est non circonférentiel ;
- . il existe une fossette aveugle au sommet du gland ;
- . les replis labioscrotaux sont réunis en arrière ; on peut individualiser de minuscules petites lèvres ;
- . l'orifine urogénital est unique au fond d'un entonnoir et il existe au-dessus un récessus court mais qui est aveugle.

Si bien qu'au total l'ambiguïté entre dans le type 3 de la classification de Prader et qu'il n'y a pas d'asymétrie scrotale nette.

- les gonades :

- . la gonade gauche est difficilement perceptible, abaissable dans un repli labioscrotal, petite ;
- . rien n'est perçu à droite.

Aspect clinique de l'enfant :

- la taille est normale,
- Il n'existe aucun stigmate clinique turnérien.

Examens complémentaires :

- le sexe chromotininien est négatif ;
- le caryotype pratiqué sur sang périphérique était initialement 46 XY, mais découverte secondaire à l'âge de 3 ans d'un clone XO, si bien qu'il existe de fait une mosaïque 45 XO (trois fois), 46 XY (quatre fois) ;
- 17 CS, KGS et 17 OHCS sont à des taux normaux ;
- + l'urographie intraveineuse et la cystographie ne montrent pas d'anomalies urinaires associées ;
- une épreuve standard aux gonadotrophines est pratiquée à l'âge de 31 mois.

Les résultats cliniques ne sont pas notés. La testostérone passe de 22 à 64,6 ng/100 ml ;

- la sensibilité périphérique aux androgènes a été testée à 2 ans 8 mois par l'injection de propionate de testostérone (STERANPRYL *) (5 mg/m²/j pendant 5 jours, puis 20 mg/m²/j) : nette augmentation de l'organe pénoclitordien (5 cm de long sur 5 de circonférence) qui est devenu érectil.

Précision des organes génitaux internes :

- la génitographie trouve un récessus postérieur en cul de sac long de 3,4 cm, s'abouchant sur l'urèthre ;
- une laparotomie exploratrice est réalisée à l'âge de 3 ans (Pr DAUDET). Elle met en évidence :
 - . un utérus un peu petit,
 - . deux trompes,
 - . un vagin,
 - . 2 gonades en position ovarienne.

Histologiquement (Pr SALLE) :

- à droite : il s'agit de tissu fibroblastique avec des cellules fusiformes tourbillonnantes comme dans un stroma ovarien sans follicule visible ;

- à gauche : il existe quelques tubes séminipares atrophiés (de 30 à 40 microns de diamètre), un épithélium de Sertoli immature, quelques spermatogonies, de rares cellules ressemblant à des cellules de Leydig. L'aspect évoque celui d'un testicule dysgénétique.

Diagnostic - Choix du sexe :

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :

- l'ambiguïté,
- le sexe chromatinien,
- le caryotype,
- l'anatomie interne avec un testis dysgénétique à gauche, un streak à droite, la présence d'un utérus.

Le changement de sexe est décidé à 3 ans 4 mois sur les arguments suivants, dans l'ordre :

- l'état anatomique est compatible, chirurgicalement, avec l'orientation en fille ;
- il n'y a pas de réponse du testis sous gonadotrophines ;
- l'histologie du testicule ;
- la découverte de la mosaïque sur le caryotype.

Evolution :

- A 3 ans 4 mois (Dr DAUDET), la castration, l'enfouissement du clitoris et l'ouverture du vagin sont réalisés.

Des dilatations vaginales sont pratiquées tous les ans sous anesthésie générale jusqu'en 1970 (6 ans).

- La taille est normale pour l'âge.
- Le résultat local sur les organes génitaux est satisfaisant malgré une ouverture vaginale un peu étroite.
- Un traitement substitutif oestrogénique à l'éthynyl oestradiol (10 gamma $\approx$ 10j/2) a été entrepris en 1975 pendant 1 an puis 10 gamma tous les jours. Une puberté artificielle est en cours.

- L'intelligence et la scolarité sont satisfaisantes.
- Il existe quelques problèmes psychologiques avec un comportement de jeux plutôt masculin et l'angoisse est notée à chaque consultation (bien que l'enfant ne pose encore aucune question sur son traitement).

En résumé :

Initialement, le choix du sexe a été masculin et l'enfant élevé en garçon jusqu'à l'âge de 3 ans.

Il s'agit d'un type 3 de Prader sans asymétrie scrotale, sans stigmates turnériens associés. Une gonade ectopique est perceptible.

La chromatine sexuelle est négative. Initialement, le caryotype est XY, mais secondairement, une mosaïque 45 XO/46 XY est découverte.

Le changement de sexe est décidé et réalisé à 3 ans 4 mois.

Une puberté artificielle est en cours.

Le prénom est ambigu.

On note quelques difficultés psychologiques.

OBSERVATION N° IV (Pr JEUNE, n° 15920)

D... François, né le 10 mars 1959

Antécédents :

- familiaux :

- . parents non consanguins,
- . de petite taille (166 cm pour le père, 160 cm pour la mère).

- collatéraux :

- . 5e de la fratrie; un enfant décédé en bas âge de cause inconnue. Les autres sont en bonne santé, sans ambiguïté.

- personnels :

- . né à terme - grossesse sans problèmes ;
 - . à la naissance (Pr JOB) : constatation d'un hypospade avec ouverture du sinus urogénital à la base de l'organe pénoclitordien. Aucune gonade n'est perçue à droite, une masse est abaissable dans un scrotum hypoplasique à gauche. Le toucher rectal permet de percevoir un utérus.
- Le sexe chromatinien est trouvé positif.

Une laparotomie exploratrice réalisée à l'âge de 18 mois met en évidence un streak à droite et un testicule immature histologiquement à gauche.

La décision de maintien en garçon est prise sur :

- la taille de l'organe pénoclitordien,
- l'aspect histologique du testicule,
- le désir des parents.

A l'âge de 3 ans, le premier temps de l'intervention correctrice est réalisé (déenfouissement de la verge).

Finalement, l'enfant est hospitalisé à l'âge de 10 ans 2 mois dans le Service du Pr JEUNE (Hôpital Debrousse) pour un nouveau bilan car la verge ne grossit pas et le méat urétral est toujours à la base de l'organe pénoclitordien.

Description de l'ambiguïté :

- les organes génitaux :

- . l'organe pénoclitoridien est flasque, mesurant 1 cm de long ;
- . il existe un hypospade périnéal ;
- . les replis labioscrotaux sont fusionnés pour constituer un scrotum.

Au total, il s'agit d'une ambiguïté entrant dans le groupe 4 de Prader. Il existe une asymétrie scrotale très nette.

- les gonades :

- . à gauche, rien de perçu ;
- . à droite, on sent très haut, non abaissable, une petite masse de la taille d'un grain de riz.

Aspect clinique général de l'enfant :

- La taille est petite : - 3 ds ;
- il existe des stigmates turnériens : mammelons écartés, cubitus valgus bilatéral, nævis, signe de Kosowicz bilatéral (responsable ultérieurement de luxations des deux genoux) ;
- l'urographie intraveineuse montre un rein en fer à cheval ;
- la cystographie est normale.

Examens complémentaires :

- Le sexe chromatinien vérifié à plusieurs reprises est négatif ;
- le caryotype montre une mosaïque 45 XO (6 fois) 46 XY (11 fois) et 2 fois 47 XYY ;
- une épreuve de stimulation par les gonadotrophines chorioniques est réalisée à l'âge de 11 ans ;
- cliniquement, on ne note pas d'augmentation significative de la verge ;
- biologiquement, la testostérone plasmatique passe de 17 ng/100 ml à 147.

Précision des organes génitaux internes :

Nous avons déjà mentionné l'existence d'un testis immature du côté droit, d'un streak du côté gauche et d'un utérus.

Diagnostic - Choix du sexe :

Sur :

- l'ambiguïté,
- la chromatine négative,
- la mosaïque,
- l'état des organes génitaux internes,

le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté.

Compte tenu de l'état local, de gros problèmes psychologiques secondaires, du risque de dégénérescence, de la mauvaise valeur fonctionnelle potentielle du testis, un changement de sexe est proposé, malgré l'âge avancé (10 ans 6 mois).

Celui-ci est refusé par la famille.

Evolution :

Jusqu'en mars 1975, c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 16 ans, il y aura 3 interventions correctrices avec, en particulier à l'âge de 14 ans, l'ablation de l'utérus, du streak, des annexes et la mise en place d'une prothèse testiculaire.

La correction de l'hypospade est difficile et longue : l'enfant urine par un méat à l'extrémité de la verge à l'âge de 16 ans seulement.

A 17 ans, la masculinisation est réalisée grâce à l'administration d'androgènes (doses non connues).

L'enfant mesure 151 cm (- 3 ds).

Il est en cours de puberté, la verge reste très petite et coudée ; à droite, la prothèse est en place ; à gauche, le testis est petit mais abaissable.

La scolarité est satisfaisante, mais il existe de graves problèmes psychologiques.

En résumé :

Les éléments du diagnostic sont réunis en période néonatale.

Il existe une nette asymétrie des replis labioscrotaux et de nombreux stigmates turnériens.

En raison du type masculinisé de l'ambiguïté (type 4) et de la présence d'un testis qui n'est pas significativement différent d'un testis prépubère, la conservation en garçon est décidée.

Un test aux gonadotrophines fait secondairement montre une mauvaise valeur fonctionnelle effective du testicule.

La chromatine sexuelle est trouvée 1 fois positive en période néonatale puis toujours négative par la suite.

Il existe une mosaïque 45 XO/46 XY/47 XYY.

Une proposition de changement de sexe à 10 ans 6 mois en raison de l'état local peu satisfaisant est refusée pour des raisons psychologiques par les parents.

On obtient à grand peine une virilisation par les androgènes.

La verge est très insuffisante, le testis reste petit ; une prothèse est mise en place.

De gros problèmes psychologiques persistent.

OBSERVATION N° V (Pr JEUNE, n° 12205)

D... Massimo, né le 27 février 1964

Antécédents :

- familiaux :
 - . originaire d'Italie ;
 - . pas de consanguinité.
- collatéraux :
 - . un frère en bonne santé.
- personnels :
 - . grossesse sans histoire ;
 - . P.N. : 4 kg à terme ;
 - . déclaré garçon et élevé jusqu'à l'âge de 5 ans sans d'un diagnostic soit porté ;
 - . une décision opératoire pour cryptorchidie bilatérale est alors prise ; l'intervention découvre un testicule gauche abaissable et à droite un streak et une trompe sont présents.

La première hospitalisation en France a lieu à l'âge de cinq ans dix mois (5 décembre 1969) motivée par l'ambiguïté et pour tester la valeur fonctionnelle du testicule dans le Service du Professeur JEUNE (Hôpital Debrousse).

Description de l'ambiguïté sexuelle :

- les organes génitaux externes :
 - . l'organe pénoclitordien mesure 3 cm de long ;
 - . le prépuce est non circonférentiel et il existe une fossette à l'extrémité du gland ;
 - . l'orifice urogénital est unique, en position périnéale, au fond d'une gouttière ;
 - . les replis labioscrotaux sont fusionnés en arrière en des bourses très hypoplasiques.
- L'ambiguïté correspond à un type 3 de la classification de Prader sans asymétrie des replis labioscrotaux.

- les gonades :

- . on ne perçoit aucune gonade.

Aspect clinique de l'enfant :

- . la taille est grande (dans le canal de + 2 ds) ;
- . il n'existe aucun stigmate de la série turnérienne.

Examens complémentaires :

- . le sexe chromatinien est négatif ;
- . le caryotype sur sang périphérique et les fibroblastes de la gonade droite (streak) est 46 XY ;
- . il n'a pas été pratiqué de bilan urinaire radiologique ;
- . une épreuve aux gonadotrophines chorioniques est réalisée à l'âge de 5 ans 10 mois selon le protocole habituel ;
- . cliniquement, peu de modification des organes génitaux, mais les érections sont plus fréquentes ;
- . biologiquement, la testostérone passe de 20 à 185 ng/100 ml.

Précisions des organes génitaux internes :

- . il n'y a pas eu de génitographie ;
- . lors de l'intervention faite à l'âge de 5 ans (Pr SOLERIO), il n'est pas mentionné la présence d'un utérus dans le compte-rendu opératoire ;
- . à gauche, il est fait état d'un testis avec un déférent court : une biopsie est pratiquée. On décrit une gonade indifférenciée avec une trompe rudimentaire. L'annexectomie droite est réalisée.

Histologiquement (Pr VOLANTE) :

- . Il s'agit à gauche d'un parenchyme testiculaire avec des tubes séminifères régulièrement disposés, avec quelques cellules intersticielles. On note la présence de quelques spermatogonies ;
- . à droite, on ne retrouve que du tissu conjonctif riche en fibroblastes. Aucun élément folliculaire n'est visible.

Diagnostic - Choix du sexe

- . le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :
 - l'ambiguïté
 - le sexe chromatinien
 - l'anatomie interne avec un testis d'un côté, un streak de l'autre. Mais l'utérus et le vagin n'ont pas été visualisés.

- . compte tenu de l'âge (5 ans 10 mois), le sexe n'est pas remis en question à l'époque, bien que la potentialité androgénique du testicule soit sensiblement insuffisante.

Evolution :

Au printemps 1970 (soit peu après l'âge de 6 ans), une intervention correctrice est réalisée sur l'hypospade (Dr BERGONZELLI). Le résultat local est mauvais, puisqu'en décembre 1975 (soit à 9 ans 9 mois) : on note que la verge est profondément enlisée dans le scrotum et qu'il existe toujours une fistule à la base de la verge. Celle-ci mesure environ 4 cm de long. L'enfant urine toujours assis.

Il reçoit pendant un mois 4 mg/jour de fluoxymestérone (Halotestin®) : il existe une bonne réceptivité périphérique aux androgènes (en fin de test la verge a augmenté, mesurant 5,5 cm de long sur 6 de circonférence).

Mais on ne perçoit toujours pas le testicule gauche.

La testostérone plasmatique reste à des taux infantiles 6,8 ng/100 ml alors que les taux plasmatiques de LH à 13,5 mUI/ml et FSH à 13,5 mUI/ml prouvent un début de puberté.

Il est prévu de réintervenir sur l'hypospade, d'abaisser le testis gauche et éventuellement de mettre une prothèse à droite.

En résumé :

- . il s'agit d'un diagnostic tardif à 5 ans ;
- . l'ambiguïté réalise un type 3 de Prader sans gonade palpable, sans asymétrie scrotale ;
- . le testis est dysgénétique ; sa valeur fonctionnelle potentielle insuffisante. Il existe un streak à droite ; on n'est pas certain de la présence d'un utérus, mais il existe une trompe ;
- . le sexe chromatinien est négatif ;
- . le caryotype 46 XY (sang - gonade) ;
- . l'enfant est maintenu en garçon en raison de l'âge, mais de gros problèmes locaux persistent ;
- . il urine toujours assis à 10 ans et la verge est noyée dans le scrotum.

OBSERVATION N° VI (Pr JEUNE, n° 18591)

M... Michel, puis Marguerite, née le 9 mai 1958

Antécédents :

- familiaux :

- . famille de gitans, donc une consanguinité est possible ;
- . parents dans leur troisième décade.

- collatéraux :

- . trois soeurs sans ambiguïté.

- personnels :

- . née à 34 semaines d'une grossesse sans surveillance
- . P.N. : 1.800 g.
- . en période néo-natale il est pratiqué (Dr THOME, Chambéry) un bilan d'ambiguïté sexuelle. Cliniquement, il existe un hypospade et une gonade droite palpable dans un scrotum hypoplasique ; utérus et trompe gauche sont mis en évidence par une génitographie ; le caryotype sur sang périphérique montre une mosaïque complexe 45 XO/46 XY/47 XYY.

Les parents refusent alors la poursuite des investigations si bien que l'hospitalisation définitive n'est réalisée qu'à l'âge de 6 ans 4 mois, dans le Service du Pr JEUNE, (Hôpital Debrousse) alors que l'enfant a été élevé en garçon jusque là.

Description de l'ambiguïté :

- les organes génitaux externes :

- . l'organe pénoclitordien mesure 3 cm de long pour une circonférence de 3,5 cm ;
- . le prépuce est en capuchon ;
- . les grandes lèvres sont "scrotales", pigmentées et plissées
- . l'orifice urogénital est punctiforme à la base de l'organe pénoclitordien.

Autotal, l'ambiguïté peut être classée comme un type 4 de Prader et l'assymétrie labioscrotale est très nette.

- les gonades :

- . à gauche, on trouve une masse très haute à l'orifice du canal inguinal non abaissable (7 mm sur 5) ;
- . à droite, elle est perçue dans le repli labioscrotal (10 mm sur 7).

Aspect général :

- la taille est petite : 93,5 cm, soit - 4,5 ds ;
- il existe un cubitus valgus bilatéral ; les mains sont trapues avec des doigts courts ;
- le thorax est élargi à la base, l'écart intermamellaire augmenté.

Examens complémentaires :

- Le sexe chromatinien est négatif ;
- le caryotype sur sang périphérique montre une mosaïque 45 XO (16 fois) 46 XY (3 fois), mais on ne retrouve plus le clone 47 XYY de la période néonatale. Un caryotype pratiqué sur les fibroblastes de la gonade droite retrouve 45 XO (22 fois), 46 XY (1 fois) ;
- l'urographie intraveineuse et la cystographie ne montrent pas d'anomalies urinaires ;
- une épreuve aux gonatotrophines chorioniques est réalisée à l'âge de 6 ans 8 mois selon le protocole standard :
 - . cliniquement, il existe un oedème scrotal et une petite augmentation de l'organe pénoclitordien ;
 - . biologiquement, le testostérone passe de 15 à 106 ng/100 ml, ce qui signe la présence d'au moins un testicule, mais aux capacités sécrétoires nettement insuffisantes. L'élévation du taux de testostérone est en effet trop important pour que l'on puisse envisager un agonadisme bilatéral.
- la réceptivité périphérique aux androgènes est testé par l'application de 3 gouttes matin et soir pendant trois semaines de testostérone (Percutacrine androgénique *) ; l'effet est très positif : l'organe pénoclitordien mesure 4,5 cm pour une circonférence de 4 cm.

Précisions des organes génitaux internes :

- Initialement, la génitographie montre un utérus et une trompe à gauche ;

- lors de la deuxième hospitalisation, on trouve une cavité vaginale de 6 cm ;
- l'uréthroscopie décrit un urèthre féminin par la disposition du col et du conduit ;
- une coelioscopie (Dr COGNET) faite à 6 ans 5 mois est compliquée d'une blessure vésicale. L'opérateur ne voit ni utérus, ni gonades, ni trompes.

Mais une laparotomie est pratiquée immédiatement après l'échec de la coelioscopie. Elle met en évidence un utérus s'abouchant par un vagin dans l'urèthre (le compte-rendu opératoire ne fait pas mention des annexes).

- la castration sera réalisée à 6 ans 9 mois (Pr MOLLARD) ;
- histologiquement (Dr GILLY), à gauche il s'agit de tissu conjonctif sans tissu gonadique ; à droite, de tissu conjonctif dense, bien vascularisé, avec un parenchyme mal identifiable.

Pas de reconnaissance certaine de cellules de Leydig, ni de tubes séminifères.

Diagnostic - Choix du sexe :

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :

- l'ambiguïté,
- le sexe chromatinien
- le caryotype
- l'anatomie : présence d'un utérus, d'un vagin, d'un testis (comme le prouve la réponse sous gonadatrophines) et l'absence d'ovaire (le tissu en position gonadique à gauche n'est pas suffisamment organisé pour parler de streak).

Le changement de sexe est décidé malgré l'âge avancé, car :

- l'état anatomique se prête plus facilement à la transformation en fille qu'en garçon ;
- même après stimulation par les gonadotrophines, la verge reste petite et l'élévation de la testostérone est notablement insuffisante ;
- enfin, la taille de l'enfant est petite.

Le changement légal de sexe est fait le jour du premier temps de la plastie périnéale, soit à l'âge de 6 ans 8 mois. La castration est réalisée à 6 ans 9 mois.

Evolution :

Localement, le résultat est satisfaisant avec un bon enfouissement clitoridien ; le vagin est un peu étroit, mais les organes génitaux très féminisés.

Famille et enfant sont très détendus dès le lendemain de l'intervention.

Le prénom de Michel est changé en Marguerite. Spontanément le comportement vestimentaire est féminin ; de même, les jeux sont rapidement et facilement adaptés au nouveau sexe.

A l'âge de 9 ans, on note toutefois une certaine angoisse du milieu familial. L'enfant est énuvétique, mais paraît bien équilibrée sur le plan affectif. Le quotient intellectuel est de l'ordre de 49 mais, compte tenu du milieu gitan, difficilement interprétable en fait.

L'enfant est admise dans un Institut Médico-Pédagogique. Une nouvelle évaluation du quotient intellectuel est chiffrée à 63.

En résumé :

- Le diagnostic est fait en période néonatale, mais confirmé dans le cours de la 6e année.
- Il s'agit d'un type 4 de Prader.
- L'assymétrie des replis labio-scrotaux est très nette.;
- Le testis de mauvaise valeur fonctionnelle est initialement perçu dans la bourse.
- La chromatine sexuelle est négative : une mosaïque 45 XO - 46 XY et peut-être 47 XYY est retrouvée.
- Le changement de sexe, tardif, entraîne une adaptation secondaire assez satisfaisante encore que difficile à apprécier compte tenu du retard mental et du milieu.

OBSERVATION N° VII (Pr JEUNE, n° 19680)

L... Cathy, née le 22 juin 1975

Antécédents :

- familiaux :

- . originaire de la région lyonnaise ;
- . parents dans leur quatrième décade ;
- . pas de consanguinité.

- collatéraux :

- . 2 soeurs - 1 frère, sans ambiguïté.

- personnels :

- . P.N. : 3.160 g à terme ;
- . prise d'extraits surrénaliens au 6e mois de la grossesse (Surelen *).

La première hospitalisation a lieu à l'âge de 6 jours pour déterminer le sexe dans le Service du Pr JEUNE (Hôpital Debrousse). Aucun prénom n'est attribué à la naissance.

Description de l'ambiguïté :

- les organes génitaux externes :

- . l'organe pénoclitoridien est coudé, long de 3 cm pour une circonférence de 4,5 cm ;
- . le prépuce est dorsal ;
- . l'orifice urogénital unique est à la base de l'organe pénien ;
- . les replis labioscrotaux sont "vulviformes", fusionnés en arrière.

Si bien que l'ambiguïté correspond à un type 3 de Prader sans assymétrie des replis labioscrotaux.

- aucune gonade n'est perçue.

Aspect clinique général :

- . la taille est normale mais on note un oedème du dos du pied.

Examens complémentaires :

- . le sexe chromatinien est négatif ;
- . le caryotype sur sang périphérique est 46XY (de même que sur fibroblastes de la peau et ultérieurement du tissu gonadique);
- . La 17 hydroxy Progestérone est à 1 taux normal ($38,9 \pm 22,4$ ng/100 ml) ;
- . l'urographie intraveineuse est normale et la cystographie montre un petit reflux passif bilatéral ;
- . une épreuve aux gonadotrophines est réalisée à l'âge de 1 mois selon le protocole habituel :
 - cliniquement : il existe un effet très net sur la verge qui s'allonge de 3 à 4,7 cm signant une bonne réceptivité aux androgènes, mais on ne perçoit toujours aucune gonade ;
 - biologiquement : la testostérone passe de 62 à 769 ng/100 ml.

Précisions des organes génitaux internes :

- . la génitographie réalisée à l'âge de 1 mois imprègne un urètre un peu long, sans coudure avec un reflux vaginal ;
- . l'uréthroscopie montre un aspect féminin de l'urètre et l'absence de véru montanum ;
- . il existe un orifice postérieur manifestement vaginal ;
- . la laparotomie exploratrice (Pr MOLLARD) est réalisée à l'âge de 3 mois. Elle met en évidence :
 - un utérus médian
 - une formation canalaire partant de la corne à droite, se dirigeant vers le canal inguinal avec, à l'extrémité, une gonade ovoïde de 15 mm de diamètre ;
 - à gauche, une trompe et une bandelette irrégulière évoquant un "streack".

Histologiquement (Dr GILLY) :

- la gonade droite est formée de tubes séminifères arrondis à lumière mal visible avec présence de quelques cellules volumineuses type spermatogonies. Il existe un grand nombre de cellules intersticielles de Leydig ;
- la gonade gauche ne contient que du tissu conjonctif lâche, bien vascularisé sans structure gonadique, identifiable sur les recoupes.
Aucun follicule n'est visible.

Diagnostic - Choix du sexe :

- L'ambiguïté,
- la chromatine sexuelle négative
- le caryotype 46 XY
- les organes génitaux internes avec un testis immature d'un côté, un streak de l'autre et un utérus,

font porter le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte.

L'état anatomique conduit à proposer une orientation féminine malgré la bonne valeur fonctionnelle du testis. Le sexe légal est établi à l'âge de 3 mois. Le prénom de Cathy est choisi par les parents.

Evolution :

La correction à l'âge de 1 an des organes génitaux externes est rendue difficile par l'importance de l'organe pénocli-toridien.

La castration bilatérale est réalisée un mois plus tard.

Actuellement, l'état local est satisfaisant, le développement psychomoteur dans les normes moyennes ; le comportement tant parental que de l'enfant strictement féminin.

En résumé :

Le diagnostic est établi dans le premier mois sans déclaration initiale du sexe.

Il s'agit d'un type 3 de Prader sans gonade perçue et sans asymétrie.

On réalise une orientation féminine malgré une bonne valeur fonctionnelle du testis sous gonadotrophines.

La chromatine sexuelle est négative, le caryotype 46 XY sur tous les tissus étudiés.

On réalise une castration en conservant l'utérus.

La correction des organes génitaux dans le sens féminin est satisfaisante.

OBSERVATION N° VIII (Pr JEUNE, n° 19943)

T... Danièle, née le 15 février 1975

Antécédents :

- familiaux :
 - . originaire de la région de Turin ;
 - . pas de consanguinité.
- collatéraux :
 - . 1 frère en bonne santé, sans ambiguïté.
- personnels :
 - . un traitement progestatif (Farlutal) a été prescrit au cours du deuxième trimestre de la grossesse pour menace d'avortement (une prescription analogue avait été faite pour le premier enfant) ;
 - . déclaration initiale en fille.

La première hospitalisation dans le Service du Pr JEUNE (Hôpital Debrousse) pour avis sur le choix du sexe a lieu à l'âge de 8 mois.

Description de l'ambiguïté sexuelle :

- . les organes génitaux externes :
 - l'organe pénoclitordien mesure 2 cm de long ;
 - les replis labioscrotaux forment un hémiscrotum à droite, tandis qu'à gauche, ils ont un aspect de grandes lèvres ;
 - l'orifice urogénital est unique et se présente comme un méat hypospade.

Si bien que l'ambiguïté entre dans le groupe 3 de Prader et que l'assymétrie des replis labioscrotaux est très nette.

- . les gonades :
 - rien n'est perçu à gauche ;
 - à droite, on palpe une petite masse intra scrotale.

Aspect clinique de l'enfant :

- . la taille est un peu petite (- 1,5 ds) ;
- . le cou est un peu large sans ptérygium vrai, les mamelons trop écartés. Il existe des dystrophies unguéales comme celles que l'on observe dans les syndromes de Turner.

Examens complémentaires :

- . le sexe chromatinien est négatif ;
- . le caryotype sur sang périphérique et sur les fibroblastes de la peau montre une mosaïque équilibrée 45 XO/46 XY. Il existe de plus une anomalie de l'Y (la fluorescence est au milieu du bras long).
Le caryotype paternel n'est pas encore étudié.
- . la morphologie de l'appareil urinaire n'a pas été explorée ;
- . de même l'épreuve aux gonadotrophines chorioniques n'a pas été pratiquée.

Précisions des organes génitaux internes :

- . une génitographie montre un sinus urogénital avec un prèthre et une vessie en avant, une petite dépression évoquant un vagin rudimentaire en arrière ;
- . la laparotomie exploratrice (Pr MOLLARD) est pratiquée à l'âge de 9 mois. Elle découvre un hémioutérus gauche avec une formation rappelant un streak au bout de la trompe gauche, et une gonade droite de 2 cm sur 7 mm. Exérèse dans le même temps opératoire de cette gonade.

Histologiquement :

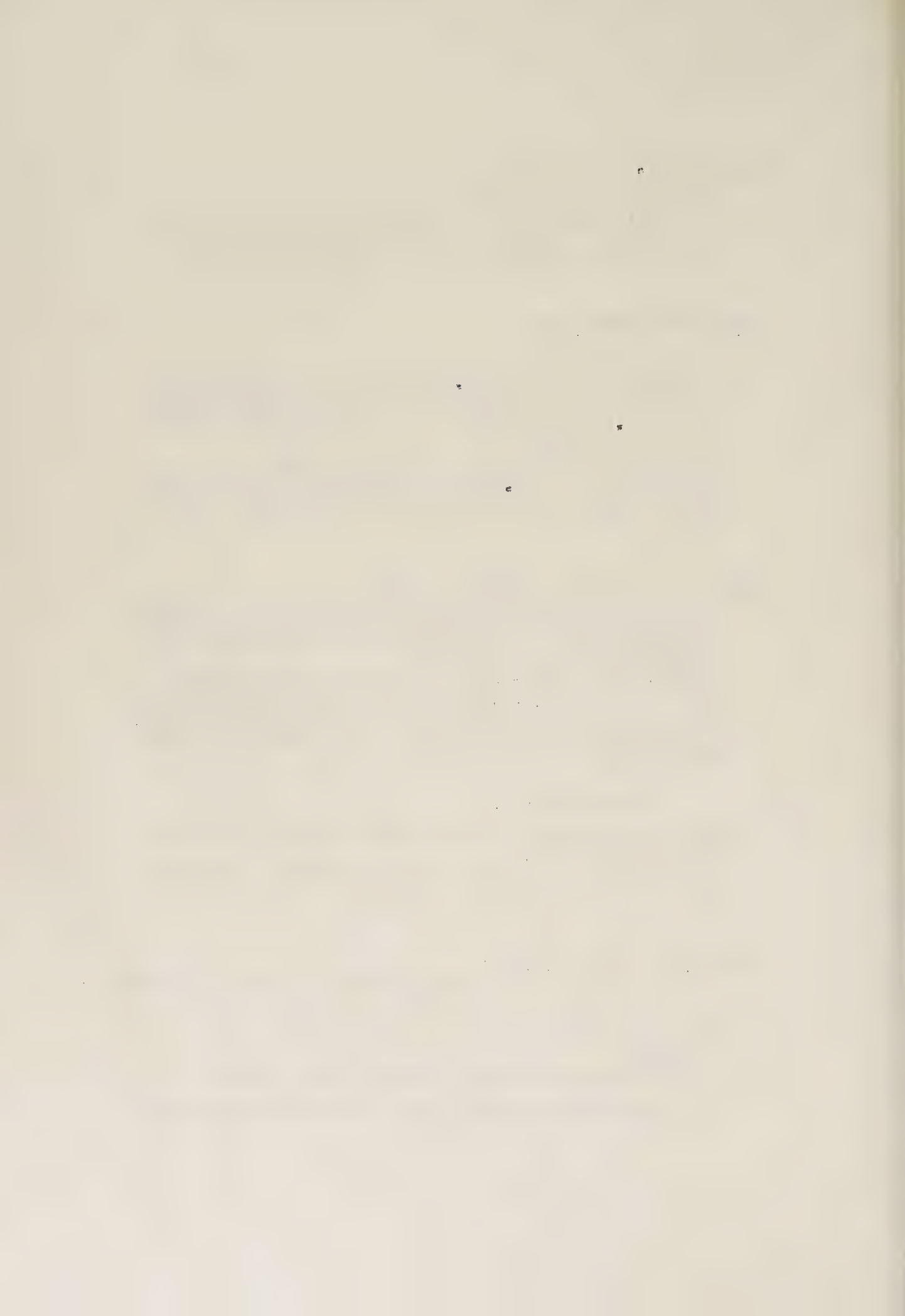
- . cette gonade droite a une morphologie testiculaire de type immature prépubère ;
- . à gauche, il ne s'agit que de tissu conjonctif fibrillaire sans élément folliculaire.

Diagnostic - Choix du sexe :

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :

- l'ambiguïté,
- le sexe chromatinien,
- le caryotype,
- les organes génitaux internes (testis, utérus, streak).

L'orientation féminine n'est pas remise en question.



Evolution :

Dans le même temps opératoire que la laparotomie exploratrice est réalisée une intervention correctrice sur le périnée : abouchement du vagin plus enfouissement du clitoris (octobre 1975).

Un an plus tard, le résultat local est très satisfaisant mais l'orifice vaginal reste étroit et des dilatations sont nécessaires.

Le développement psychomoteur est normal.

La taille s'accroît dans le canal de - 1,5 ds.

En résumé :

Un traitement progestatif a été réalisé pendant une partie de la grossesse.

Le diagnostic est porté à 8 mois.

L'ambiguïté sexuelle entre dans le type 3 de Prader avec une nette asymétrie scrotale. Il existe de discrets stigmates turnériens associés.

Un testis à droite, un hémiontérus gauche et un streak du même côté sont présents.

La chromatine sexuelle est négative. Une mosaïque 45 XO - 46 XY avec anomalie de l'Y est mise en évidence.

La correction des organes génitaux externes dans le sens féminin est satisfaisante.

OBSERVATION N° IX (Pr FRANCOIS, FR 5543)

G... Bernadette, née le 12 février 1958

Antécédents :

- familiaux :

- . originaire de la région lyonnaise ;
- . pas de consanguinité parentale.

- collatéraux :

- . 5e d'une fratrie de 6, sans problèmes, en particulier pas d'autre ambiguïté sexuelle.

- Personnels :

- . née avant terme (P.N. : 2.000 g)
- . porteuse d'un glaucome congénital bilatéral.

La première hospitalisation a lieu à l'âge de 17 ans 9 mois dans le Service du Pr FRANCOIS (Hôpital Edouard Herriot) motivée par une aménorrhée primaire.

Description de l'ambiguïté sexuelle :

- Tout se résume à une hypertrophie clitoridienne, remarquée depuis plusieurs mois par la mère, si bien qu'il s'agit d'une patiente entrant dans le groupe 1 de la classification de Prader.
- Aucune gonade n'est perçue.

Aspect clinique de l'enfant :

- La "puberté" semble débiter apparemment avec un développement des seins, type adulte, et une pilosité pubienne complète de type féminin ;
- la taille est petite : 144 cm ;
- il n'existe pas d'autres stigmates turnériens.

Examens complémentaires :

- Le sexe chromatinien est négatif ;
- le caryotype sur sang périphérique montre une mosaïque 45 XO - 46 XY ;
- l'urographie intraveineuse est normale ;
- la testostérone plasmatique de base est trouvée à 2 reprises élevée : 63,4 puis 70,4 mg/100 ml. FSH est à 64 mUI/ml et LH à 85 mUI/ml. Le dosage plasmatique des oestrogènes n'est pas encore pratiqué ;
- une laparotomie exploratrice est réalisée (Pr ROCHET) à l'âge de 18 ans. Elle découvre :
 - . un minuscule utérus infantile médian ;
 - . du côté droit, un streack en position ovarienne ;
 - . à gauche, une petite tumeur d'1 cm de diamètre extrêmement dure et même calcifiée sur la gonade.Une annexectomie bilatérale est réalisée.

Histologiquement (Pr FEROLDI) :

- annexes gauches : il existe une trompe de calibre sub-normal, de nombreux vestiges wolffiens et des amas de cellules de Leydig. La tumeur elle-même est un dysgerminome entrant dans le cadre des gonadoblastomes de type III.
- annexes droites : la trompe est sub normale. Il existe en plus une formation ressemblant à un déférent. Le "tissu gonadique" est une bandelette fibreuse comportant du tissu conjonctif, parfois tourbillonnant sans élément folliculaire visible.

Diagnostic - Choix du sexe :

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :

- le sexe chromatinien,
- le caryotype,
- l'anatomie interne avec une formation tumorale et des éléments testiculaires à gauche, un utérus, un streack à droite.

Bien entendu, l'orientation féminine ne prête pas à discussion.

Evolution :

Un traitement substitutif oestrogénique est entrepris en juin 1976 (10 gammas d'Ethinylloestradiol par jour pendant 6 mois puis 25 gammas par jour).

L'enfant n'a pas encore eu sa première hémorragie génitale. La testostérone est tombée à 16,5 ng/100 ml.

En résumé :

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté à l'occasion d'une aménorrhée primaire et d'une virilisation.

L'ambiguïté sexuelle peu marquée correspond à un type 1 de Prader.

L'aspect général est bien féminin, sans hirsutisme.

Il existe un développement des seins important.

L'importance du gonadoblastome masque en partie le tissu testiculaire. Celui-ci, associé à un utérus médian et à un streak controlatéral, ne permet pas d'envisager un autre diagnostic.

La chromatine sexuelle négative, le caryotype 45 XO/46 XY sont des arguments supplémentaires.

OBSERVATION N° X (Pr JEUNE, n° 20141)

B... Laurence, née le 22 novembre 1975

Antécédents :

- familiaux :

- . originaire de la Haute-Loire ;
- . pas de consanguinité parentale ;
- . parents dans leur troisième décade.

- collatéraux :

- . 1 frère en bonne santé, sans ambiguïté.

- personnels :

- . née au terme d'une grossesse sans problème (P.N. 3.200 g) ;
- . déclarée masculin et appelée Laurent.

La première hospitalisation a lieu à l'âge de 15 jours dans le Service du Pr JEUNE (Hôpital Debrousse) pour bilan de l'anomalie des organes génitaux externes.

Description de l'ambiguïté sexuelle :

- les organes génitaux externes :

- . l'organe pénoclitordien est coudé, long de 2,5 cm ayant une circonférence de 4,5 cm ;
- . le prépuce est non circonférenciel ;
- . il existe une bifidité scrotale surtout antérieure ;
- . pas de pigmentation anormale ;
- . l'orifice urogénital est unique et se présente comme un méat hypospade au fond d'une petite gouttière.

Si bien qu'au total l'ambiguïté correspond au type 3 de la classification de Prader, avec une nette asymétrie des replis labioscrotaux.

- les gonades :

- . la gonade gauche est ectopique en haut de la bourse ;
- . à droite, il existe une hernie inguinale avec une gonade perçue très haute.

Aspect clinique de l'enfant :

- la taille est normale,
- il n'existe pas de stigmates cliniques turnériens,
- le développement psycho moteur est satisfaisant.

Examens complémentaires :

- le sexe chromatinien est négatif ;
- le caryotype sur sang périphérique montre une mosaïque 45 XO (7/10) - 46 XY (3/10) avec, en immunofluorescence, un chromosome Y anormal car prenant la fluorescence aux deux extrémités, comme dans une inversion péricentrique (l'étude secondaire du caryotype paternel ne retrouve pas cette anomalie).

L'urographie intraveineuse : petite anomalie de rotation des deux reins.

Cystographie : reflux bilatéral.

Une épreuve aux gonadotrophines chorioniques est réalisée à l'âge de 1 mois selon le protocole habituel.

- Cliniquement, il existe une accentuation de l'assymétrie car la gonade gauche est perçue alors en place. Les corps ca-verneux sont un peu plus fermes, mais au total rien de suffisant pour conclure à une bonne réceptivité périphérique.

- Biologiquement, la testostérone passe de 151 à 700 ng/100 ml, signant la présence d'au moins un testicule bien fonctionnel.

On teste la réceptivité périphérique aux androgènes en donnant pendant 10 jours 3 mg de flucymestérone (Halotestin *) : la verge grossit (3 cm de long sur 4,6 cm de circonférence) ; peu d'effets sur les gonades. On admet qu'il n'existe pas de défaut de réceptivité périphérique.

Précisions des organes génitaux internes :

- l'uréthrocystoscopie (Pr MOLLARD) montre un urèthre de type masculin avec un véru tout petit, mal visible. L'orifice d'aboutissement du vagin n'est pas vu. De même, le vagin n'est pas imprégné sur la génitographie.

- une laparotomie exploratrice est réalisée à l'âge de 1 mois et demi (Pr MOLLARD) :

- . présence d'un utérus médian
- . d'une trompe à droite et d'une formation partant de la corne utérine et allant au canal inguinal à gauche,
- . gonades :
 - à droite, il existe une formation en position ovarienne et du tissu kystique dans la région latéro vésicale ;
 - à gauche : on trouve une gonade au bout de la formation ressemblant au déférent et une masse satellite.

Histologiquement (Dr GILLY) :

- à droite : la formation en position ovarienne est du tissu conjonctif dont la structure évoque par endroits un stroma ovarien. Aucun follicule. Le résidu para vésical n'est pas gonadique ;
- à gauche : il existe un parenchyme de type testiculaire avec des tubes arrondis, peu contournés. Il existe quelques spermatogonies. Un tissu interstitiel lâche contenant quelques cellules de Leydig est retrouvé.

Pas d'éléments ovariens. L'autre formation est du tissu conjonctif sans structure gonadique identifiable.

Une nouvelle uréthroscopie faite 15 jours après la laparotomie découvre un orifice postérieur cathétérisable s'ouvrant dans l'urèthre postérieur. L'injection d'un produit contrasté objective un vagin et une cavité utérine.

Diagnostic - Choix du sexe :

Le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est porté sur :

- l'ambiguïté,
- le sexe chromatinien,
- le caryotype,

- l'anatomie interne avec un testis dysgénétique à gauche, un utérus, une formation type streak à droite.

Le changement de sexe est décidé à 2 mois 15 jours car :

- le testis est dysgénétique histologiquement, bien que répondant suffisamment sous gonadotrophines ;
- il existe un risque dégénératif sur celui-ci en raison de la mosaïque comportant un Y ;
- chirurgicalement, l'orientation féminine est plus facile.

Légalement, ce changement est alors réalisé et le prénom de Laurent transformé en Laurence.

Evolution :

- A 3 mois une castration est pratiquée ;
- à l'âge de 1 an : plastie périnéale.

En résumé :

- le diagnostic est porté à 15 jours de vie.
- l'ambiguïté correspond à un type 3 de Prader avec nette asymétrie scrotale. Il n'y a pas de stigmates turnériens associés.
- à gauche, le testis est dysgénétique, mais de bonne valeur fonctionnelle. L'utérus est médian. Présence d'un streak à droite.

La chromatine sexuelle est négative.

Il existe une mosaïque 45 XO - 46 XY.

Le changement de sexe est réalisé à 2 mois et la correction des organes génitaux externes à un an.

L'orientation féminine est satisfaisante.

TROISIÈME PARTIE

REVUE GÉNÉRALE

- 1 - Revue des cas de la littérature
- 2 - Discussion
- 3 - Place nosologique
- 4 - Essai de pathogenie

- P L A N -

CHAPITRE 1 - REVUE DES CAS

I - Groupe I

I 1 - Mode de découverte - antécédents

I 2 - L'ambiguïté sexuelle

I 3 - Situation des gonades

I 4 - Traits généraux des patients

I 5 - Les organes génitaux internes

I 5.1 - Dérivés mullériens et wolffiens

I 5.2 - Le sinus urogénital

I 5.3 - Les gonades

I 6 - Etude endocrinienne

I 7 - Sexe chromosomique

I 7.1 - Chromatine sexuelle

I 7.2 - Caryotype

II - Groupe II

III - Groupe III

CHAPITRE 2 - DISCUSSION

I - Entité du syndrome

II - Problèmes pratiques

II 1 - Diagnostic

II 2 - Choix du sexe

CHAPITRE 3 - NOSOLOGIE

CHAPITRE 4 - PATHOGENIE

I - Phénomènes généraux

I 1 - Rôle des gonosomes

I 2 - Le problème de l'asymétrie

II - Phénomènes locaux

Nous nous proposons de comparer nos 10 dossiers aux 118 cas retenus dans la littérature comportant une description anatomique macroscopique et histologique suffisamment précise pour que le diagnostic soit retenu.

Nous les classerons à priori dans les trois groupes de référence de SOHVAL pour les discuter ensuite.

Chapitre 1

Revue des cas

1. GROUPE I : présence d'un tissu testiculaire unilatéral (à propos de 99 cas) (Obs. n° I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X).

1.1. Mode de découverte. Antécédents :

Dans la plupart des cas le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte est envisagé avant l'âge de 20 ans, le plus souvent dans la première année ou entre 10 et 15 ans.

Chez le nourrisson il s'agit essentiellement du problème d'une ambiguïté sexuelle, d'un hypospade associé à une cryptorchidie au moins unilatérale alors qu'à l'adolescence on s'inquiète soit d'une aménorrhée primaire, soit d'une virilisation, soit d'un retard du développement sexuel.

On n'a retrouvé que 6 cas où le diagnostic a été porté après 30 ans, et encore deux fois ce fut un diagnostic d'autopsie [PENNOCK, 1965 (143) - PICH, 1937 (145)] et une fois un désir personnel de changement de sexe, patient d'OVERZIER, 1964 (141) .

Dans notre série on retrouve 7 hospitalisations pour ambiguité sexuelle dans la première année et deux pour anomalies de développement des organes génitaux externes respectivement à 6 et 10 ans (IV - VI).

Tout le monde s'accorde à ne retrouver aucun facteur familial héréditaire (même quand il existe une anomalie de l'Y sur le caryotype) ni aucune pathologie gravidique spécifique (en particulier hormonale).

1.2. L'ambiguité sexuelle :

D'importantes variations de celles-ci sont retrouvées puisque toutes les formes anatomiques sont possibles entre un aspect féminin presque normal et un aspect masculin très peu modifié. La virilisation est toujours indiscutable sauf chez une malade qui présente une fusion postérieure, les grandes lèvres et un orifice urogénital unique sans hypertrophie clitoridienne [LAMY, 1963 (107)] .

Le plus souvent l'ambiguité se présente comme un type 3 de PRADER, 53 fois sur 99 l'orifice urogénital est unique.

On trouve plus volontiers des organes génitaux externes très féminisés (avec une hypertrophie clitoridienne) que des aspects très masculins,

Une verge normale associée à un scrotum fermé est décrite 2 fois :
[HANSEN, 1970 (79 bis) ; MORISHIMA et GRUMBACH, 1968 (132)] bien
que ces deux sujets présentent une mosaïque XO/XY.

Un seul cas d'urèthre pénien avec anomalies scrotales est rapporté
[WARKANY, 1962 (198)] .

Dans nos observations tous les malades sont porteurs d'une
ambiguïté type 3 ou 4 de PRADER.

Une asymétrie des replis labioscotaux a été retenue 7 fois
sur 9, c'est-à-dire que le repli labio scrotal situé du côté du
testis est plus développé, prenant la forme d'un hémiscrotum,
alors que le repli situé du côté du streak ou du côté sans gonade
ressemble à une grande lèvre.

Les deux fois (V) et (X) où l'asymétrie n'est pas franche,
les gonades ne sont pas perçues ou très difficilement.
Ces deux observations correspondent aussi aux 2 seuls cas où le
caryotype ne montre pas de mosaïque. Les deux sujets sont 46 XY.

Soulignons enfin la fréquence des hernies inguinales (II -
X), une fois (II) l'intervention en urgence pour étranglement
herniaire a permis d'évoquer le diagnostic.

1.3. Situation des gonades :

Une gonade est palpable dans un repli labioscrotal ou le
scrotum 12 fois (13 %), mais 9 fois les enfants commencent leur
puberté. Il s'agit alors du testicule mais celui-ci est toujours
petit et manquant de fermeté.

Dans notre série, 7 fois sur 9 l'on met en évidence au moins une gonade : 3 fois (I, VI, VIII) dans la bourse, 4 fois ectopique mais abaissable par une palpation débutant haut dans le flanc et progressant vers le canal inguinal.

Cette gonade est bien le testis. Celui-ci a semblé de volume et consistance normal une fois, en période néonatale (I). Il est petit quand la gonade est ectopique ou que l'enfant est vu tardivement, diminuant même aux examens successifs dans l'observation I. Il est du côté où le repli labioscrotal est le plus développé.

Trois fois enfin (I, VI, X) une masse abaissable ressemblant à une gonade a été perçue des deux côtés, toujours avec une asymétrie franche, ce qui est probablement à rapprocher de la fréquence des hernies inguinales déjà signalée.

1.4. Traits généraux des patients :

1.4.1. Aspect général, caractères sexuels secondaires :

- Environ deux tiers des sujets se présentent comme des filles et un tiers comme des garçons mais chez 17 malades l'habitus est très ambigu. La plupart sont satisfaits puisqu'il n'y a que 2 filles qui ont souhaité changer de sexe.

- Un hirsutisme est noté chez la moitié des filles alors que la répartition de la pilosité est bien masculine chez tous les garçons.

Un quart de filles présentent un développement incomplet des seins. L'apparition de gynécomastie est rare chez le garçon [CAMPENHOUT, 1969 (23 bis)].

PLANCHE VIII : Stigmates turnériens

Littérature :

- recherchés : 44/99
 - retrouvés : 20/44 (46 %)] au total 20 %

Cas personnel :

9/9
 7/9 (78 %)

Signes turnériens	Traits turnériens externes	Anomalies urinaires	Hernie inguinale + autres traits
<u>Cas de :</u>			
BITAN (12)		+	
BLOISE (15)	+		
CONEN (27)			+
FEDERMAN (47)	+		
FERRIER (54)	+		
FRACCARD (61)	+		+
GRUMBACH (73)	+		
GUINET (75)	+		
HIEP (83)		+	
JACKSON (88)	+		
JOB (95)	+		
JOB (96)	+	+	
PICH (145)			+
RUSSEL (159)		+	
SCHUSTER (165)		+	
TETER (190)	+		
TURNER (192)	+		
VIGNETTI (195)			+
WARKANY (198)	+	+	+
ZOURLAS (206)	+		
<u>Cas personnels :</u>			
I	+		+
II	+		+
IV	+	+	
VI	+		
VII	+		
VIII	+		
X		+	

En dehors de tout traitement hormonal aucun des sujets porteurs d'une dysgénésie gonadique mixte présentant une mosaïque XO/XY n'a de développement mammaire spontané. La survenue de celui-ci doit faire redouter l'apparition d'une tumeur gonadique [CAMPENHOUT et Coll., 1969 (23 bis)] ; [FINE et Coll., 1962 (57)] ; [PINKERTON, 1965 (147)] ; [ZAH et Coll., 1975 (203)] .

- Toutes les filles ont une aménorrhée primaire.

Le malade masculin de N. JOSSO 1966 (98) a présenté trois hématuries faisant discuter un saignement utérin cyclique.

- La rareté des mensurations segmentaires ne permet pas d'étude précise.

1.4.2. Stigmates turnériens (voir planche VIII) :

- La taille est souvent petite, mais près d'une fois sur deux elle dépasse 147 cm après la puberté, ce qui est un peu supérieur aux constatations effectuées dans le syndrome de TURNER.

Dans notre échantillon il y a 5 retards staturaux francs sur 9 enfants.

- Par ailleurs il existe 20 fois un ou plusieurs traits turnériens décrits (pterygium coli, implantation basse des cheveux, écartement mamelonnaire, naevi, cubitus valgus, anomalies osseuses ou urinaires) donc chez environ 20 % des patients mais aucun ne les possède tous [GUINET (75)] .

Dans notre série, des traits turnériens sont notés 6 fois sur 9 ; cette différence avec les données classiques s'explique en partie par le fait que nous les avons recherchées systématiquement alors qu'ils ne sont notés que fort épisodiquement dans la littérature (44/99).

1.4.3. Le développement mental :

Il est rarement chiffré (21 fois sur 99).

Mais dans ces cas là il est noté bas 1 fois sur 3.

Nous n'avons également que peu de quotient de développement à proposer : une fois 100 (I), une fois 50 puis 63 (VI mais malade de milieu gitan, qui présente des conditions sociales particulières enfin une fois 100 (II)).

Il ne semble donc pas que le retard mental soit un trait habituel du syndrome.

1.5. Les organes génitaux internes :

1.5.1. Les dérivés mullériens et wolfiens :

- Chez aucun malade les dérivés mullériens ne sont complètement absents.

Le plus souvent (93 fois) il s'agit d'un utérus en position anatomique habituelle, de type infantil, parfois rudimentaire ou incomplet, comme chez les deux patients de N. JOSSO (1966) où l'on trouve en arrière de la vessie des formations histologiques myométriales, parfois encore cet utérus est en position ectopique inclus dans une hernie inguinale (6 sur 99) chez des malades très masculinisés [AARSKOG, 1970 (1)]; [HANSEN, 1970 (79 bis)]; [KLEVIT, 1969 (103)]; [VIGNETTI, 1966 (195)].

Par ailleurs les trompes de Fallope plus d'une fois sur deux sont trouvées des deux côtés, assez paradoxalement donc même du côté du testicule (plus d'une fois sur deux). Par contre du côté opposé, que ce soit un streak ou qu'il n'y ait pas de gonade, la présence de la trompe est une quasi constante (seulement trois

exceptions retrouvées). De même la portion supérieure du vagin est toujours présente.

Enfin le déférent, s'il est présent, est en principe du côté du testis, qu'il existe ou non une trompe associée (2 exceptions). Des reliquats embryonnaires wolffiens peuvent être trouvés de l'autre côté. Mais il n'existe jamais deux déférents.

Dans notre série 6 fois l'utérus de type infantil est en position médiane (II, III, IV, VI, VII, IX), 1 fois il s'agit d'un hémioutérus du côté du streak (VIII). Deux observations prêtent à discussion :

- Obs. n° I : La génitographie initiale montre une cavité interprétée comme un vagin et une trompe droite mais la laparotomie ne retrouve pas d'utérus ; toutefois l'histologiste décrit des éléments utérins dans les annexes droite. On peut donc admettre la présence d'un utérus rudimentaire hernié à droite.
- Obs. n° V : La présence d'un utérus "stricto sensu" n'est pas mentionnée dans le compte-rendu opératoire, mais celui-ci relate l'existence d'une trompe rudimentaire : hémioutérus probable.

Les trompes sont bilatérales deux fois (III - VII). Une trompe du côté du streak associée à un déférent ou un cordon fibreux de l'autre 6 fois (I, II, V, VI, VII, X).

Dans le cas n° IV les conduits internes sont mal précisés. On ne retrouve dans aucun cas la présence homolatérale d'un déférent et d'une trompe.

Dans le cas n° X on note des deux côtés la présence de reliquats embryonnaires mal identifiables.

1.5.2. Le sinus urogénital :

- Seule l'enfant du groupe III (obs. n° IX) présente un orifice génital et un méat urinaire séparé. Tous les autres patients possèdent un sinus urogénital.

- L'abouchement du vagin est souvent difficile à mettre en évidence et de plus l'utricule prostatique est un diagnostic différentiel difficile.

Une génitographie a été réalisée dans 8 cas sur 9. 4 fois (II, IV, VI, VIII) on peut affirmer l'imprégnation d'un vagin. 2 fois (III, VI) persiste une incertitude, et 2 fois on ne retrouve pas de cavité vraiment vaginale.

Une uréthroscopie a été pratiquée 6 fois. Confrontée à la génitographie elle a permis de lever une fois une incertitude (VII). Mais elle peut également être prise en défaut, sa répétition pouvant aboutir au diagnostic (X).

1.5.3. Les gonades :

Chez 77 malades du tissu testiculaire se trouve d'un côté, alors qu'un streak ou une gonade embryonnaire (donc sans cellule germinale) sont de l'autre. 22 fois le testis est seul, sans gonade associée.

Le "streak" ressemble souvent à celui des syndromes de TURNER. Mais il est particulièrement petit et parfois se résume à du tissu conjonctif qui prend un aspect tourbillonnant. Il n'y a bien sûr jamais de follicules primordiaux.

L'histologie testiculaire a été étudiée d'une manière complète 73 fois (48 fois avant la puberté, 25 après).

La première constatation fondamentale est qu'il n'existe jamais une spermatogénèse normale. Pendant l'enfance il est souvent fait mention de testicule immature c'est-à-dire en fait d'un testicule qu'il est difficile de différencier d'un testicule pré-pubère (61 %).

Des degrés de hyalinisation divers de tubes séminifères sont décrits. De même la variation du nombre des cellules de LEYDIG n'est pas significative ainsi que celles du syncytium de SERTOLI. Toutefois les aspects sont plus péjoratifs que ce qui est habituellement décrit dans l'histologie des testis intraabdominaux.

Les tumeurs gonadiques sont parfois macroscopiques mais plutôt de découverte histologique.

Sur 83 malades avec un testis inguinal intra abdominal on retrouve 19 tumeurs dont 12 uniquement testiculaire, 2 uniquement sur le streak, et 5 bilatérales. Les gonadoblastomes sont les plus fréquents (12 sur 19) ; 6 sont des séminomes et 1 un carcinome embryonnaire.

Mais, là aussi fait important, on ne retrouve que le cas unique d'un homme de 46 ans qui est mort dans un tableau de métastases [LEWIS, 1963 (113)].

Chez les malades chez qui le testis est intrascrotal passée la période néonatale on n'a jamais mis en évidence de tumeur (5 biopsies - 1 examen anatomo-pathologique complet).

Dans notre groupe :

- Le streak est difficile à préciser : tout au plus s'agit-il de tissu conjonctif avec fibroblastes tourbillonnants "comme dans un stroma ovarien". Il n'a jamais été vu d'éléments folliculaires.

5 fois sur 9 il existe en plus des éléments d'origine mésonéphrotique (I, II, III, VII, X). Une fois (obs. n° II) on a la surprise de découvrir un gonocytome sur le streak.

- Le testis est de type prépubère avec des éléments variables de sclérose. On retrouve toujours des cellules germinales.

1.6. Etude endocrinienne :

Elle manque bien sûr d'homogénéité dans la littérature.

Les corticoïdes urinaires, en particuliers les dérivés androgéniques, sont à des taux normaux sauf chez 4 malades féminins [FEDERMAN, 1967 (47)] [FINE, 1962 (57)] [GOODLIN, 1962 (68)] [LAMY, 1963 (107)] et 1 masculinisé [JACKSON, 1966 (88)].

Le test aux gonadotrophines n'a été pratiqué que 6 fois. Chez le malade de FEDERMAN, 1967 (47), élevé en fille, la testostérone plasmatique de base est à un taux masculin prépubère et double après stimulation alors que celui de N. JOSSO, 1969 (98) présente une élévation encore moins importante. Les quatre malades de SAEZ, 1971 (162) sont des patients compris dans notre série.

Chez nos malades :

- Le taux des dérivés urinaires androgéniques est normal.

PLANCHE IX

Test aux gonadotrophines

Observ.	Age	Testostérone plasm. de base (ng/100 ml)	Taux maximum
I	2 ans	21	415
	9 ans	12,5	245
II	3 ans	23	222
III	31 mois	22	64,6
IV	11 ans	17	147
V	5 ans 10 m	20	185
VI	6 ans 8 m	15	106
VII	1 mois	62	769
IX	18 ans	63,3 avant castrat. 16,5 après "	
X	1 mois	151	700

La pratique dans 8 observations sur 9 du test de stimulation par les gonadotrophines chorioniques permet les conclusions suivantes (planche IX) :

- 5 fois (II, III, IV, V, VI) l'élévation de la testostérone est nettement trop faible impliquant une virilisation insuffisante à la puberté.
- 3 fois (I, VII, X), la montée paraît satisfaisante mais dans l'observation n° I, un deuxième test refait à l'âge de 9 ans (soit 7 ans plus tard) montre un certain "épuisement" de la capacité sécrétoire du testis.

On peut donc dire que plus que l'histologie le test aux gonadotrophines laisse prévoir (6 fois sur 8) la nature dysgénétique du testicule.

Enfin la réceptivité périphérique aux androgènes n'est jamais en cause.

1.7. Sexe chromosomique :

1.7.1. Le sexe chromatinien est en règle générale négatif. Seulement trois malades ont une chromatine discrètement positive (5-13 %). Ils font partie des rares cas qui possèdent une mosaïque avec un clone 46 XX [SIEBNER et SCHOLK, 1964 (170)] [ARSKOG, 1970 (1)] .

1.7.2. Le caryotype (voir planche X) :

La plupart des malades ont une mosaïque incluant un clone 45 XO et un clone comportant un Y.

Le cas le plus fréquent étant 45 XO - 46 XY (60 %) avec environ 15 % d'Y anormaux.

Planche X : Caryotypes

- Sang :

Résultats	Réf. Bibliograph. + Observations	Nbre	%
XY	1-11-75-98-107-107-135-147-171-186 206 V - VII	11/80 2/10	14 %
XO	3-15-21-49		
XO/XY	2-6-8-11-12-14-20-23 bis - 32-34-35 36-40-41-54-83-84-91-95-98-113-121 125-157-158-180-192-200-203-206 I - II - III - VI - IX	50/80 5/10	62 %
XO/X" Y"	27-40-61-62-195 VIII - X	5/80	6 %
XY/XX	1-141	2/80	
XO/XY/XX	68-165	2/80	
XO/XY/XYY	47-54-163 IV	3/80 1/10	
XO/XYYYY	30	1/80	
XO/XXX Y	198	1/80	
XY/XX/XXY	23	1/80	
XO/X"Y"/XY"y"	103	1/80	
XO/X"y"/XXX"y"	62	1/80	
XO/XY/XX/XXY	170	1/80	
XO/XY/XXY/XYY	58	1/80	

Planche X bis : Caryotype

- Autres tissus :

Références	Sang	Peau	Testis	Streack
47	XO	XO	XO/XY/D	XO/XY/D
96	XO/X"y"		XO/X"y"	
141	XX/XY	XX/XY	XX/XY	
23	XX/XY		XX/XY/XXY	
48	XY/XYX		XY/CO/XYX	XY/XYX
131	XO/XYq ⁺	XO/XYq ⁺	XO/XYq ⁺	XO/XYq ⁺
V	XY			XY
VI	XO/XY		XO/XY	
VII	XY	XY	XY	XY
VIII	XO/XY	XO/XY		

Le caryotype le plus souvent rencontré ensuite est 46 XY (11 fois sur 80) mais souvent le nombre de mitoses observées n'est pas suffisant pour exclure une mosaïque.

Enfin, il peut s'agir de mosaïque complexe, retrouvée ponctuellement par l'étude sur les gonades.

Par contre un caryotype féminin normal 46 XX n'est jamais mis en évidence. Seulement 4 patients n'ont pas d'Y, mais l'étude d'une mosaïque est chaque fois insuffisante.

Il est difficile de trouver des corrélations étroites entre la carte chromosomique et le phénotype. En effet, seule l'association XO petite taille est relativement constante. Par contre on ne peut chez les sujets XO/XY trouver des corrélations entre le degré de masculinisation et la fréquence relative du clone XY dans la mosaïque.

La caryotype sur gonade a été peu étudié. C'est parfois un moyen de mettre en évidence une mosaïque [FEDERMAN, 1967 (48)]. Celle-ci est alors retrouvée dans le testis et dans le streak. Il n'y a pas de correspondance XO-streak et XY testis.

Dans notre série (voir planche X bis) :

- La chromatine sexuelle est toujours négative.
- Sur sang périphérique :
 - . 6 fois sur 9 la mosaïque 45 XO/46 XY est retrouvée avec 2 fois des anomalies de l'Y en immunofluorescence (VIII, X). On note dans l'observation n° III que ce n'est qu'au second caryotype que la mosaïque est mise en évidence ;
 - . 2 fois 46 XY ;
 - . 1 fois 45 XO / 46 XY / 47 XYY.

- Le caryotype sur fibroblaste de la peau, pratiqué 2 fois (VII, X), est conforme au sang périphérique.

- Dans les observations V et VII un caryotype sur gonade est réalisé : il a mis les deux fois en évidence la présence d'un Y dans le "streak".

2. GROUPE II : Malades avec du tissu ovarien fonctionnel
unilatéral (2 cas) (0 observation).

On ne retrouve que les deux malades de KOSOWICZ, 1969 (103 bis) : ils sont féminisés et possèdent de nombreux stigmates turnériens. L'un a une hémihypertrophie corporelle.

Il n'existe pas de virilisation.

Les organes génitaux internes sont formés par un utérus normal, deux trompes, un ovaire d'un côté, un streak de l'autre.

La chromatine sexuelle est positive. Le caryotype est 46 XX pour l'un, 45 XO/46 XX pour l'autre. Tous deux font une puberté normale.

La malade présentant la mosaïque développe au bout de 6 ans une amenorrhée secondaire.

3. GROUPE III : Malades avec un gonadoblastome prépondérant.
(15 cas et observation n° IX).

Les 15 malades de la littérature ont été dépistés entre 13 et 44 ans, le plus souvent aux environs de la puberté.

Tous se présentent comme des filles avec une aménorrhée primaire ; soit il s'agit apparemment d'une virilisation simple

(hirsutisme - gros clitoris), soit de malades dont l'aspect ressemble à celui constaté dans le syndrome de TURNER.

Les organes génitaux internes sont représentés par un utérus hypoplasique avec deux trompes sans conduit wolfien. En règle générale il existe un gonadoblastome d'un côté et de l'autre on décrit un streak ou une absence de gonade.

Chez 3 malades cependant, la tumeur est bilatérale. Toutefois, même dans ces cas, un streak est mis en évidence d'un côté.

Le caryotype :

- est 46 XY chez les sujets qui présentent des signes de virilisation.
- La formule 45 XO, 46 XY est observée chez les "pseudo-turnériens" (une seule fois 46 XX, 46 XY avec d'ailleurs une chromatine sexuelle faiblement positive).

Notre cas n° IX paraît devoir entrer dans ce groupe. En effet le premier diagnostic porté à l'âge de 18 ans est celui de syndrome de TURNER : phénotype très féminin, aménorrhée primaire, taille de 144 cm, caryotype 45 XO, 46 XY ; chromatine sexuelle négative.

Ce n'est que secondairement que l'histologie gonadique retrouve à côté du gonadoblastome d'indiscutables éléments testiculaires et confirme la présence d'un streak contralatéral.

Toutefois contrairement aux données de la littérature on relève dans ce cas épididyme et déférent, ce qui le classerait plutôt dans le groupe n° I. Mais dans le groupe I, il existe une ambiguïté sexuelle qui manque chez cette patiente.

Chapitre 2

Discussion

I - ENTITE DU SYNDROME :

L'étude analytique de chacun des trois groupes théoriques proposés par SOHVAL met en évidence de nombreuses différences, de fait, entre eux.

Il paraît artificiel de rassembler ces malades dans un même syndrome.

La plupart des malades se rangent dans le groupe I qui comporte des éléments testiculaires unilatéraux.

Le groupe II réunit peu de cas. Les sujets se présentent comme des femmes pratiquement normales et leur dépistage est donc difficile. Cliniquement, biologiquement et sur le plan chromosomique ces patients sont très différents de ceux du groupe I. Les rattacher aux dysgénésies gonadiques mixtes peut paraître souhaitable "stricto sensu" ; mais en réalité ils forment une entité à part, à exclure de notre étude. KOSOWICZ lui-même d'ailleurs propose le terme plus large de "dysgénésie gonadique unilatérale" pour les définir.

Le groupe III pose un problème plus difficile. En effet en théorie il faut admettre la présence initiale d'un testicule et le caractère secondaire de la tumeur pour les inclure dans le syndrome. Or sauf dans notre cas, les critères de présence d'un testicule, embryonnaires ou histologiques manquent.

Il n'y a en effet pas de masculinisation franche ni de régression mullérienne même incomplète (au moins unilatérale). Ces malades, pour la plupart, se présentent cliniquement plutôt comme des dysgénésies gonadiques pures.

Deux remarques :

- La pauvreté numérique de l'échantillon revu dans la littérature ne permet statistiquement pas de conclusions aussi tranchées que dans le groupe I.
- Dans notre observation le tableau clinique est tout à fait différent de celui des 9 autres patients du groupe I. Il serait artificiel d'assimiler sans réserves ce cas aux autres.

Mais inversement comme on a la preuve par l'histologie gonadique et les conduits internes de la présence d'un testicule et d'un streak controlatéral il n'est pas possible de porter d'autre diagnostic que celui de dysgénésie gonadique mixte

Il peut donc, en définitive, s'agir d'un cas frontière, faisant en somme considérer que le groupe III correspond à un degré majeur de dysgénésie testiculaire, et justifiant, par là même, la place de la dysgénésie gonadique mixte que nous avons proposée entre l'hermaphrodisme vrai, les syndromes de TURNER et les dysgénésies gonadiques pures.

Par ailleurs dans ce groupe, la question de choix du sexe ne se pose pas : ce sont des filles pour lesquelles le seul problème est de réaliser une puberté artificielle, étant entendu que la castration est impérative puisqu'il existe un gonadoblastome.

2. PROBLEMES PRATIQUES CONCERNANT LES PATIENTS DU GROUPE I :

2.1. Diagnostic :

2.1.1. Clinique :

Ces patients se présentent comme porteurs d'une ambiguïté sexuelle peu différenciable à priori des autres formes d'intersexualité.

A l'aide de notre expérience il paraît cependant possible de retenir des éléments qui permettent d'envisager le diagnostic :

- L'absence d'antécédents gravidiques (en particulier médications hormonales) ,
 - la perception chez des sujets ambigus d'une seule gonade en position ectopique ou non,
 - l'asymétrie des replis labioscrotaux (7 fois sur 9),
 - des stigmates turnériens,
- sont des éléments cliniques d'orientation.

2.1.2. Paraclinique :

- Le taux de testostérone élevé isolément en période néonatale implique la présence d'un testicule FOREST, 1973 (59 bis) .

- La mosaïque chromosomique XO/XY associée avec une telle ambiguïté est évocatrice.

- La présence d'un vagin, d'un utérus ou d'une trompe unilatérale visualisés par la génitographie et l'uréthroscopie sont des arguments supplémentaires.

- La coelioscopie peut également orienter mais elle ne permet pas facilement une biopsie.

- Aussi en définitive ce n'est que la laparotomie exploratrice et l'examen histologique des organes génitaux internes qui permet d'affirmer le diagnostic.

Parfois il est difficile microscopiquement de reconnaître un testicule dysgénésique d'un testicule prépubère normal.

Mais comme on l'a vu lors du rappel embryologique le simple fait de constater une ambiguïté implique "une dysgénésie fonctionnelle" du testicule, dans sa capacité de masculinisation et son activité inhibitrice.

C'EST DONC SUR UN FAISCEAU D'ARGUMENTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET ANATOMIQUES QU'EST PORTE LE DIAGNOSTIC DE DYSGENESIE GONADIQUE MIXTE.

2.2. Choix du sexe :

Il apparaît à l'heure actuelle que l'orientation féminine est préférable.

Bien évidemment les problèmes sont différents selon l'âge de l'enfant.

2.2.1. Chez le nouveau-né et avant 18 mois :

L'idéal est de pouvoir faire le diagnostic chez un nouveau-né ambigu, dont le sexe légal n'a pas été déclaré.

a/- Arguments gonadiques :

Dans la mesure où l'on sait que le testis ne sera jamais normal, c'est-à-dire que sa capacité sécrétoire androgénique sera insuffisante et qu'il ne peut y avoir de spermatogénèse complète la castration est envisageable.

Le risque de dégénérescence maligne, significativement plus élevé dans les syndromes de dysgénésie gonadique à caryotype contenant un Y que dans les autres cas de pseudohermaphrodisme masculin et que dans les ectopies testiculaires simples, (4) est un argument supplémentaire en faveur de la castration, et donc de l'orientation du sexe TETER (186, 187, 189) BOCZOWSKI, 1967 (17) SCULLY, 1970 (167) EYRAUD, 1967 (46).

Il faut discuter cette indication de castration même quand le testicule est initialement en place, paraît de bon volume, et est capable d'augmenter dans les limites requises sa sécrétion de testostérone sous stimulation par les gonadotrophines.

En effet, si les enfants présentant un tel tableau sont conservés ou orientés dans le sexe masculin ils ont secondairement une altération profonde de leur testicule.

L'observation I est la plus parlante : cet enfant a un testis en place, capable d'augmenter la testostérone plasmatique de 21 à 415 ng/100 ml à l'âge de 2 ans sous gonadotrophines.

A l'âge de 9 ans le testis est à peine palpable, petit dans le canal inguinal.

La testostérone n'augmente que de 12,5 à 245 ng/100 ml dans les mêmes conditions de stimulation que 7 ans auparavant.

Et de fait, les autres sujets conservés dans le sexe masculin (II, IV, V) présentent une évolution analogue.

La puberté spontanée est retardée et incomplète.

La verge grossit d'une manière très insuffisante (I, II, IV).

La virilisation par apport d'androgènes est difficile (I, IV).

b/- Arguments chirurgicaux :

Dans ce cas particulier d'ambiguïté sexuelle, chirurgicalement la féminisation est plus facile à long terme.

En effet la difficulté de correction de l'hypospade est liée à la petite taille du pénis et l'on ne peut pas compter sur un accroissement ultérieur suffisant de celui-ci. Les problèmes urologiques sont également importants ; les fistules sont ici sensiblement plus nombreuses que dans la correction d'un hypospade simple [PELLERIN, 1970 (142)] .

Inversement, la féminisation peut parfois être réalisée en un seul temps (l'âge de 1 an est le plus favorable) ; elle comporte un enfouissement du clitoris et une périnéoplastie. Parfois des réinterventions ultérieures sont nécessaires pour améliorer l'ouverture vaginale. Si des dilatations sont nécessaires, elles doivent être réalisées sous anesthésie générale, afin de ne pas compromettre la sexualité ultérieure.

c/- Arguments psychologiques :

Les problèmes psychologiques sont toujours importants chez les sujets orientés dans le sexe masculin [INGERSOLL, 1947 (87)]

En effet, avant la puberté dominent les problèmes liés au côté urologique : ces enfants urinent accroupis souvent pendant plusieurs années ce qui, en milieu scolaire ou en communautés d'enfants par exemple, les expose aux questions et même à la causticité de leur entourage.

L'on note volontiers alors, comme dans nos observations, un certain repli sur soi-même ("ne veut pas dormir en dehors de chez lui") et un refus de la vie en société.

Après la puberté l'insuffisance de taille du pénis et la difficulté de la virilisation sont des facteurs aggravant l'angoisse habituelle de l'adolescence.

Inversement, chez les sujets orientés dans le sexe féminin l'état des organes génitaux externes n'est pas un support à une ambiguïté sexuelle psychologique puisque tout au plus persiste un clitoris un peu gros ou un orifice vaginal un peu étroit.

A la puberté une féminisation satisfaisante est obtenue par la prise journalière d'oestrogènes (une prise hormonale quotidienne étant devenue, à l'heure actuelle, bien banale !).

En période néonatale donc il faut établir le diagnostic avant l'assignation du sexe légal et du prénom [MONEY, 1955 (127)-1974 (130)].

L'attribution d'un sexe féminin et d'un prénom féminin non ambigu paraît souhaitable. L'entourage psychologique régulier et prolongé de la famille est important. Les parents doivent participer à cette assignation du sexe et se persuader que l'ambiguïté de leur enfant est définitivement levée.

Ils reçoivent pour cela une explication précise sur l'ambiguïté, son caractère accidentel non héréditaire, et sur les avantages prévisibles de l'orientation féminine.

En effet, plus que chez tout autre enfant, le rôle d'un milieu équilibré est fondamental pour établir chez ces patients leur sexe comportemental.

2.2.2. Chez les enfants plus âgés :

Le problème devient plus difficile si l'enfant est vu tardivement et que doit intervenir la notion d'un changement de sexe [LAUNAY, 1966 (109)].

On ne peut qu'admettre avec John MONEY, 1974 (130) :

"it is quite useless, indeed disastrous to assign a baby to the sex in which it will never be able to function erotically and coïtally, despite the ressources of modern surgery and endocrinology".

Mais pour lui, ce choix doit se faire exclusivement en période néonatale. Le sexe défini alors est conservé quoiqu'il arrive.

Chez nos sujets garçons et dans leur entourage persiste en fait, comme on l'a vu, une psycho-sexualité ambiguë, car leur problème urologique et la correction de l'hypospade ne sont jamais résolus rapidement.

Donc en fait la transformation en fille est réalisable même tardivement (VI) [DE NORRIS, 1962 (139)].

Elle doit toutefois correspondre à un désir du sujet et, ou, de ses parents.

A condition, alors, qu'une préparation psychologique de l'enfant et de sa famille soit faite, et que le soutien soit prolongé, ce changement de sexe peut être suivi d'une véritable rééquilibration psychologique, l'ambiguïté étant enfin levée.

Par contre si le changement de sexe n'est pas envisagé par la famille, ou si l'enfant est très installé dans son habitus masculin, il convient de ne même pas proposer une telle possibilité. De toutes façons elle serait vraisemblablement rejetée et risquerait d'entretenir ou de révéler une incertitude sous-jacente quant au sexe réel, source d'angoisses ultérieures.

Chapitre 3

Place nosologique

Actuellement deux tendances s'opposent :

* Classiquement, comme FEDERMAN, [1967 (48)] on situe la dysgénésie gonadique mixte entre la dysgénésie gonadique pure (illustrée par le syndrome de TURNER), le pseudohermaphrodisme masculin et l'hermaphrodisme vrai.

. Dans le syndrome de TURNER les gonades sont remplacées par deux streaks, sans cellules germinales et sans potentialité hormonale, en rapport avec une délétion chromosomique apparue très tôt.

Toutefois, la présence de quelques follicules primordiaux dans les streaks de foetus porteurs d'un syndrome de TURNER fait que l'on peut parler de stade extrême de dysgénésie gonadique à leur propos [SINGH, 1966 (172)].

De plus il existe des patients porteurs d'un tel syndrome qui présentent une mosaïque chromosomique XO/XY sans élément testiculaire reconnaissable.

. Dans le pseudo-hermaphrodisme masculin l'orientation des gonades se fait dans le sens testiculaire. A l'exception du testicule féminisant, il s'agit de gonades dysgénétiques car incapables de réaliser à la fois une masculinisation complète et une régression müllérienne satisfaisante.

. L'originalité nosologique de la dysgénésie gonadique mixte provient de l'asymétrie gonadique, le streak, comme nous venons de le voir, étant plutôt d'origine ovarienne.

Toutefois, et en particulier dans nos observations, le tissu opposé au testicule est souvent mal différencié, tout au plus : "ressemblant à un streak", parfois même absent.

. L'hermaphroditisme vrai est la réunion de tissus ovarien et testiculaire fonctionnels. Il existe des sujets cliniquement ambigus, présentant une asymétrie des replis labioscrotaux, à chromatine sexuelle négative, à caryotype apparent 45 XO/46 XY qui répondent à cette définition. La seule différence avec ceux qui présentent une dysgénésie gonadique mixte est la présence de quelques follicules primordiaux.

Ceci souligne bien la difficulté et la fragilité d'une telle classification.

Les limites actuelle des études du caryotype ne permettent pas de s'appuyer sur des arguments chromosomiques formels : un clone XX est vraisemblablement toujours présent chez les hermaphrodites vrais, puisque ce clone est nécessaire à la présence de follicules (cf. embryologie). Mais il n'est pas toujours retrouvé. Cela justifie de pratiquer un caryotype sur gonade, malgré les difficultés techniques rencontrées dans de telles situations.

* Récemment certains auteurs [FOURNIER et Coll., 1976 (60)] ont voulu regrouper les hermaphrodismes vrais, les dysgénésies gonadiques symétriques et asymétriques et les hypogénésies testiculaires de type II de TETER. Toutes ces affections ont un mécanisme embryopathogénique voisin. Elles sont appelées bigonadisme car comportant des éléments testiculaires et des éléments ovariens. Les différences phénotypiques s'expliquent par une modulation de l'expression de l'opérongonade. Le seul problème est que certaines de ces entités ont un risque carcinogène impliquant la castration (bigonadisme de type II) et d'autres non (bigonadisme de type I).

Cette éventualité dégénérative est directement liée à la présence ou l'absence d'un chromosome Y dans la formule caryotypique.

Si séduisante et pratique que soit cette classification elle ne peut malheureusement être définitive à cause des difficultés, déjà mentionnées qui existent pour mettre en évidence l'Y. Elles sont en fait comparables à celles éprouvées pour affirmer l'absence de follicule.

Aussi aucune de ces deux hypothèses n'emporte la conviction. Dans la mesure où elles ne s'excluent pas il paraît souhaitable de conserver la terminologie classique pour argumenter la conduite à tenir devant de tels cas mais en mesurant davantage le risque carcinogène par la recherche méticuleuse d'un Y, l'antigène H-Y pouvant avoir un rôle de marqueur important à jouer.

Chapitre 4

Pathogénie

Un des côtés passionnants du syndrome de dysgénésie gonadique mixte est d'envisager sa pathogénie.

Elle reste mystérieuse. Voici quelques réflexions.

1. PHENOMENES GENERAUX :

1.1. Rôle des gonosomes :

1.1.1. Rôle de l'Y :

Lors du rappel embryologique le rôle de l'Y dans l'orientation masculine de la gonade a été envisagé. Dans la dysgénésie gonadique mixte il n'existe pas de rapport direct entre le degré de dysgénésie testiculaire et la proportion de Y du caryotype. Si bien que semble exister dans ce syndrome une altération fonctionnelle de l'Y. Parfois d'ailleurs celui-ci est anormal en immunofluorescence.

Les sujets porteurs d'un syndrome de KLINEFELTER [LIPSETT, 1965 (115)] ont des aspects histologiques testiculaires voisins de ceux trouvés dans la dysgénésie gonadique mixte. Mais chez eux le défaut d'induction de l'Y est secondaire à la présence d'X supplémentaires ; ce qui n'existe pas dans notre étude et semble donc être un argument supplémentaire pour l'altération primitive de l'Y, (en particulier pour les sujets 46 XY).

Les rares sujets 45 XO correspondent probablement à une mosaïque passée inaperçue. Chez le malade de FEDERMAN (47), l'Y est retrouvé dans le caryotype sur gonade. L'intérêt prospectif de l'antigène H-Y dans ces cas là doit être souligné.

1.1.2. Rôle de l'X :

Il est tentant de rapprocher les stigmates turnériens du clone XO. En particulier dans notre série l'absence de ce clone (V, VII) se retrouve chez 2 malades qui ne présentent pas ou peu de traits turnériens.

Toutefois les caryotypes sur gonade montrent que le "streak" ne contient pas seulement ce clone.

Une altération fonctionnelle de l'X est envisageable pour expliquer le défaut de masculinisation, si l'on admet la théorie de l'opéron gonade.

1.2. Le problème de l'asymétrie :

Cette dernière est un des traits les plus caractéristiques mais des plus difficiles à expliquer du syndrome.

Chez l'animal l'hypothèse de deux lots latéralisés du matériel génique lors de la première division du zygote n'est plus admise. Cependant il n'existe pas (voir embryologie) d'échanges de cellules germinatives entre côté droit et côté gauche.

La découverte de mosaïques identiques sur les deux gonades n'est pas en faveur d'une origine chromosomique de l'asymétrie.

L'orientation initiale testiculaire d'un côté et indifférenciée de l'autre reste donc un mystère.

2. PHENOMENES LOCAUX :

2.1. Les organes génitaux internes :

La dysgénésie testiculaire peut entraîner un défaut de production de testostérone et d'inhibine expliquant ainsi les cas où un déférent est absent du côté du testis et où une trompe existe.

De même l'existence d'annexe complète du côté du streack s'explique par l'embryologie classique.

L'interprétation des cas où un déférent est retrouvé du côté du streack par contre est difficile. Faut-il admettre que ces sujets, peu nombreux, sont des cas frontières avec les hermaphrodismes vrais ? Mais l'histologie gonadique est contre ce dernier diagnostic.

La véritable régression que subit le testicule de la dysgénésie gonadique mixte est un fait constant chez les enfants orientés dans le sens masculin.

Il n'y a pas de rapport avec la position intra-abdominale initiale du testis : dans l'observation I le testis est intra-scrotal à la naissance. Une telle involution s'accompagne d'une ascension secondaire du testicule comme si le déférent ou le ligament qui le remplace ne pouvait pas grandir. Faut-il trouver ici une confirmation au "facteur stabilisant" discuté dans la première partie ? Est-ce directement lié à l'altération de l'Y ? Peut-on considérer que l'allongement du déférent se fait par des phénomènes locaux même chez l'enfant né ?

2.2. Les organes génitaux externes :

Il n'y a pas de corrélations entre le stade de masculinisation et de degré histologique de dysgénésie testiculaire ou le taux plasmatique de testostérone. Ne peut-on supposer que l'altération primitive est un retard plus ou moins important de la formation du testicule foetal qui normalement s'individualise avant l'ovaire ?

Dans ce syndrome le testis apparaîtrait chez un embryon encore "gonadique" donc spontanément orienté dans le sens féminin. L'importance relative du retard rendrait compte de la variation de la masculinisation.

Par ailleurs il semble bien que les organes génitaux externes soient plus "masculins" du côté du testis et plus "féminins" du côté du streak, confirmant l'hypothèse de l'importance des phénomènes locaux dans leur développement.

CONCLUSIONS

Depuis SOHVAL, le terme de dysgénésie gonadique mixte s'applique aux sujets ambigus dont les organes génitaux internes comportent un testicule dysgénésique d'un côté et un streak ou une absence de gonade du côté opposé.

Un groupe particulier est constitué par des patients dont le testis a été envahi par une tumeur : le mode de révélation et l'habitus extérieur différent des cas précédents, mais il s'agit d'une même entité nosologique.

Par contre, la dysgénésie ovarienne unilatérale doit être séparée.

* Les principales étapes de l'embryologie de la différenciation sexuelle et les données récentes sur les mécanismes de son conditionnement sont d'abord rappelées.

Les nouvelles perspectives liées à la découverte de l'antigène H-Y sont rapportées : son rôle direct dans l'orientation de la gonade primitive est encore hypothétique. Sa détection permet d'affirmer la présence d'un chromosome Y dans les cas où celui-ci n'est pas retrouvé par les études classiques et constitue un argument en faveur d'une mosaïque passée inaperçue.

* Une série exceptionnelle de dix cas chez l'enfant de dysgénésie gonadique mixte est rapportée. A partir de ces cas et de ceux de la littérature, la réalité du syndrome est affirmée et les traits essentiels sont précisés.

* Il s'agit de sujets qui présentent une ambiguïté sexuelle plus ou moins marquée cliniquement. L'asymétrie des replis labio-scrotaux est évocatrice. Du côté du testis qui est parfois palpable, l'aspect évoque plus nettement un hémiscrotum.

L'existence de traits turnériens associés à cet état intersexuel est un argument diagnostique supplémentaire.

La génitographie et l'urétroscopie sont habituellement indispensables pour repérer l'abouchement du vagin et pour préciser les possibilités de correction chirurgicale.

Le sexe chromatinien est négatif. L'étude du caryotype (sang - fibroblastes) révèle : généralement une formule plus ou moins complexe comportant toujours un chromosome Y (la mosaïque 45 XO - 46 XY reste le cas le plus fréquent), parfois une formule 46 XY.

Par ailleurs, il est souhaitable de préciser la capacité sécrétoire du testicule en dosant la testostérone plasmatique avant et après gonadotrophines chorioniques humaines : le plus souvent, ses possibilités fonctionnelles sont insuffisantes. Cependant, elles peuvent paraître conservées au début et s'altérer secondairement.

La sensibilité des tissus périphériques aux androgènes est normale.

La laparotomie exploratrice permet l'étude anatomique des organes internes et l'examen histologique des gonades qui sont nécessaires pour affirmer le diagnostic dans un tel contexte. Dans la plupart des cas, un utérus médian est repéré au cours de l'intervention. Dans les autres cas, il s'agit d'une découverte histologique.

* L'orientation de tels sujets dans le sens masculin implique une réfection souvent difficile de la verge qui grossit mal ultérieurement. Une virilisation spontanée est très rare et un traitement androgénique substitutif est indispensable. Le risque de dégénérescence maligne sur le testicule est important. Le plus souvent, cette gonade doit être abaissée et fixée. Une prothèse testiculaire est habituellement mise en place de l'autre côté. La spermatogénèse n'est jamais normale.

En revanche, l'orientation de ces enfants dans le sens féminin, après castration bilatérale, nécessite une féminisation par les oestrogènes à la puberté mais paraît plus favorable.

Si bien que cette attitude doit être la règle pour les enfants dépistés peu après la naissance. Il convient même de discuter un changement de sexe pour les enfants élevés dans le sens masculin et dépistés tardivement.

Le Président de la Thèse
Professeur M. JEUNE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 29 avril 1977

Le Président de l'Université
Claude-Bernard LYON I

Le Directeur
de l'U.E.R. Lyon-Nord

Professeur Ag. J.P. NEIDHARDT

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AARSKOG D.
Clinical and cystogenetic studies in hypospadias.
Acta Paediat. Scand., 1, suppl., 203, 1970.
- 2 - ALEXANDER D.S. et FERGUSON-SMITH M.A.
Chromosomal studies in some variant of male pseudohermaphroditism.
Pediatrics, 28, 758, 1961.
- 3 - ATKINS L. and ENGEL E.
Absence of the Y chromosome (XO sex-chromosome constitution)
in a human intersex with an extra-abdominal testis.
Lancet, 2, 20, 1962.
- 4 - BACKHOUSE K.M.
The gubernaculum testis Hunteri : testicular descent and
mal-descent.
Ann. Roy. Coll. Surg., 35, 15, 1964.
- 4 bis - BAILLIE A.H., FERGUSON M.M., HART D.
Histochemical evidence of steroid metabolism in the human
genital ridge.
J. . End., 26, 738, 1966.
- 5 - BAIN A.D. and SCOTT J.S.
Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism.
Lancet, 1, 1035, 1965.
- 6 - BALLANTER M.
Dysgénésies gonadiques asymétriques. A propos de 16 obser-
vations.
Thèse Méd., Paris 1969.
- 7 - BARON J., RUCKI T. and SIMM S.
Familial gonadal malformations.
Gynaecologia, 153, 298, 1962.
- 8 - BATIN J., COLLE M.
Pseudo-hermaphrodisme mâle dysgénétique à caryotype sanguin
XO/XY. A propos de deux cas.
Arch. F. Pédiatrie, XXXII, 1, 88, 1975.

- 9 - BECKER K.L. and ALBERT A.
Urinary excretion of follicle-stimulating and luteinizing hormones.
J. Clin. Endoc., 25, 962, 1965.
- 10 - BER A.
A case of dysgerminoma ovaril tested hormonally.
Acta Med. Scand., 133, 411, 1949.
- 11 - BERGADA C., CLEVELAND W.W., JONES H.W. Jr. and WILKINS L.
Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism. and atypical gonadal dysgenesis : Relation to theories of sex differentiation.
Acta Endocr., 40, 493, 1962.
- 12 - BITAN A., DE GROUCHY J., JOLLY G. and BACH Ch.
Dysgénésie gonadique mixte (ou différenciation gonadique asymétrique).
Ann. Pédiat., 44, 344/P.88, 1968.
- 13 - BLANCHARD M.G., JOSSO N.
Source of the anti-Mullerian hormone synthesized by the fetal testis. Mullerian-inhibiting activity of fetal bovine sertoli cells in tissue culture.
Pediat. Res. 8, 968, 1974.
- 14 - BLANK C.E., BISHOP A. and CALEY J.P.
Example of XY/XO mosaicism.
Lancet, 2, 1450, 1960.
- 15 - BLOISE W., BOTTURA C., DE ASSIS L.M. and FERRARI I.
Gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) with male phenotype and XO chromosomal constitution.
Lancet, 2, 1059, 1960.
- 16 - BOCZKOWSKI K., TETER J., TOMASZEWSKA H. and PHILIP J.
Gonadoblastoma (gonocytoma III) in a boy with XO/XY mosaicism.
Acta Path. Microbiol. Scand., 71, 48, 1967.
- 17 - BOCZKOWSKI K., TETER J.
Occurence of tumors in dysgenetic gonads.
Cancer, 20, 130, 1967.

18 - BOCZKOWSKI K.

Les dysgénésies gonadiques mixtes.
Rev. Franc. Endocr. Clin., 12, 21-26, 1971.

19 - BOCZKOWSKI K.

Sex determination and gonadal differentiation in man.
Clin. Genet., 2, 379-382, 1971.

20 - BORGHI A., MONTALI E., BIGOZZI U. and GIUSTI G.

XO/XY mosaicism in a phenotypic female with gonadoblastoma
Attempt of classification of the clinical picture of the
XO/XY mosaics.
Helv. Pediat. Acta, 20, 185, 1965.

21 - BOTTURA C. and FERRARI I.

Male pseudohermaphroditism with XO chromosomal constitution
in bone marrow cells.
Brit. Med. J., 2, 1100, 1962.

22 - BROGGER A., VAN DER HAGEN C.B. and STOREN A.

Mosaicism involving two karyotype with 45 chromosomes and
a new autosomal translocation in a girl with mental defect,
asymmetry, congenital heart disease, and other malformations.
Acta Pediat. Scand., Supplement, 159, 44, 1965.

23 - BURGIO G.R., SEVERI F. et BISCATTI G.

Dysgénésie gonadique mixte à caryotype XY/XX/XXY.
Pédiatrie, 21, n° 6, 687, 1966.

23 bis - CAMPENHOUT J. Van, VAUCLAIR R. & al.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 76, 631, 1969.

24 - CARPENTIER P.J., STOLTE L.A.M. and VISSCHERS G.P.

Gonadal dysgenesis and testicular tumors.
Lancet, 1, 386, 1956.

25 - CHAMBON A.

La triploïdie chez l'enfant.
Thèse Méd., Lyon 1972.

26 - CHAN L., O'MALLEY B.W.

Mechanism of action of the sex steroid hormones.
(301 references).
New. Engl. J. Med., vol. 294, 26, 1976.

- 27 - CONEN P.E., BAILEY J.D., ALLEMANG W.H., THOMPSON W.D. and EZRIN C.
A probable partial deletion of the Y chromosome in an intersex patient.
Lancet, 2, 294, 1961.
- 28 - COURT BROWN W.M., HARNDEN D.G., JACOBS P.A., MACLEAN N. and MANTLE D.J.
Abnormalities of the sex chromosome complement in man.
Medical Research Council, Special Report Series, N° 305,
Her Majesty's Stationary Office, London, 1964.
- 29 - COWIE V., KAHN J. and O'REILLY J.N.
Congenital abnormalities in a child with an apparently balanced karyotype carrying a reciprocal D/F translocation.
Lancet, 1, 1043, 1965.
- 30 - COX D. and BERRY C.L.
A patient with 45 XO/48 XYYY mosaicism.
J. Med. Genet., 4, 132, 1967.
- 31 - CZYBA J.C. et COSNIER J.
La notion du sexe dans l'espèce humaine.
Cah. Méd. Lyonnais, 48, n° 16, 1693, 1972.
- 32 - DANEM
Mosaïque 45X/46XY.
Acta Endocr., 65, n° 2, 229, 1970
- 33 - DAVID L.
Etude du pseudohermaphrodisme mâle chez l'enfant et l'adolescent.
Thèse Méd., Lyon 1970.
- 34 - DAVIDOFF F., FEDERMAN D.D.
Mixed gonadal dysgenesis.
Pediatrics, 52, 727, 1973.
- 35 - DE GROUCHY J., LAMY M., RICARDI J. et PELLERIN D.
Mosaïque XY/XO chez un pseudohermaphrodisme masculin.
Sem. Hôp. Paris, 39, 789, 1963.

- 36 - DE GROUCHY J., LASSERRE J., MARAUD M. et Coll.
Mosaïque XO/XY dans un cas de dysgénésie gonadique mixte.
Ann. Génét. 9, 127, 1966.
- 37 - DE LA CHAPELLE A.
Analytic review. Nature and origin of males with XX sex chromosomes.
Am. J. Hum. Genet. 24, 71, 1972.
- 38 - DEL CASTILLO E.B., TRABUCCO A. and DE LA BALZE F.A.
Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells.
J. Clin. Endocr., 7, 493, 1947.
- 39 - DENIS - INCURVAJA C.
Les anomalies du chromosome Y.
Thèse Méd., Lyon 1973.
- 40 - DESJEUX J.F., GAGNON J., LEBOEUF G., St-ROME G., DUCHARME J.R.
Huit observations de mosaïque XO/XY dont une XO/XYq- avec gonadoblastome.
R. Intern. de Pédiatrie, 21, 17, 1971.
- 41 - DEWHURST C.J.
XY/XO Mosaicism.
Lancet, 2, 783, 1962.
- 42 - DOMINGUEZ C.J. and GREENBLATT R.B.
Dysgerminoma of the ovary in a patient with Turner's syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec., 83, 674, 1962.
- 43 - DRUCKER W.D., BLANC W.A., ROWLAND L.P., GRUMBACH M.M. and CHRISTY N.P.
The testis in myotonic muscular dystrophy. A clinical and pathologic study with a comparison with the Klinefelter syndrome.
J. Clin. Endocr., 23, 59, 1963.
- 44 - DUPREZ A.
Les dysgonosomies mâles. Le syndrome de KLINEFELTER et ses variantes.
L'Expansion. Ed. Paris, 1965.

- 45 - ENGEL E. and FORBES A.P.
Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries.
Medicine, 44, 135, 1965.
- 46 - EYRAUD M.T.
Les dysgénésies gonadiques avec gonocytomes : étude anatomo-clinique et cyto-génétique.
Thèse Méd. , Lyon 1967.
- 47 - FEDERMAN D.D., DAVIDOFF F.F. and OUELLETTE E.
Presumptive Y/D translocation in a patient with mixed gonadal dysgenesis.
J. Med. Genet., 4, 36, 1967.
- 48 - FEDERMAN D.D.
Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach.
Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1967.
- 49 - FERGUSON-SMITH M.A. et JOHNSTON A.W.
Chromosome abnormalities in certain diseases of man.
Ann. Inter Med., 53, 359, 1960.
- 50 - FERGUSON-SMITH M.A., ALEXANDER D.S., BOWEN P., GOODMAN R.M., KAUFMANN B.N., JONES H.W. Jr. and HELLER R.H.
Clinical and cytogenetical studies in female gonadal dysgenesis and their bearing on the cause of Turners syndrome.
Cytogenetics, 3, 355, 1964.
- 51 - FERGUSON-SMITH M.A..
Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations.
J. Med. Genet. 2, 142, 1965.
- 52 - FERGUSON-SMITH M.A.
X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome.
Lancet, 2, 475, 1966.
- 53 - FERRIER P., GARTLER S.M., WAXMAN S.H. and SHEPARD T.H.
Abnormal sexual development associated with sex chromosome mosaicism.
Pediatrics, 29, 703, 1962.

- 54 - FERRIER P., FERRIER S., KLEIN D. and FERNEX C.
XY/XO mosaicism.
Lancet, 1, 54, 1963.
- 55 - FERRIER P.E., FERRIER S.A., SCHARER K.O., GENTON N., HEDINGER C.
and KLEIN D.
Disturbed gonadal differentiation in a child with XO/XY/YYY
mosaicism. Relationship with gonadoblastoma.
Helv. Ped. Acta, 22, 479, 1967.
- 56 - FERRIER P.E., FERRIER S.A. and KELLEY V.C.
Sex chromosom mosaicism.
J. of Pediatrics, 76, n° 5, 739, 1970.
- 57 - FINE G., MELLINGER R.C. and CANTON J.N.
Gonadoblastoma occuring in a patient with familial gonadal
dysgenesis.
Amer. J. Clin. Path. 38, 615, 1962.
- 58 - FINLEY W.H., FINLEY S?C., COCORIS J.G. and PITTMAN C.
Four stem-line mosaicism (XO/XY/XXY/YYY) in an infant
with ambiguous external genitalia.
J. Clin. Endocr., 28, 239, 1968.
- 59 - FORD C.E.
The cytogenetics of the male germ cells and the testis
in mammals. In Rosenberg E. and PAULSON C.A. eds.
The Human testis, New-York, Plenum Press, 1970, p. 139.
- 59 bis : FOREST M.G., CATHIARD A.M., BERTRAND J.
Total and unbound testosterone levels in the newborn and
in normal and hypogonadal children.
J. Clin. Endocr. Metab., 36, 1132, 1973.
- 60 - FOURNIER J.L., SAINT-AUBERT P., PONTE C., GAUDIER B., WALBAUM R.
FARRIAUX J.P., FONTAINE G., 1976.
Etude nosologique de l'hermaphrodisme vrai et de la dysgé-
nésie gonadique mixte et asymétrique.
Ann. Pédiatr. 23, n° 12, 763-775.
- 61 - FRACCARD M., BOTT M.G., SALZANO F.M., ROSS RUSSEL R.W.,
CRANSTON W.I.
Triple chromosomal mosaic in a woman with clinical evidence
of masculinization.
Lancet, 1, 1379, 1962.

- 62 - FRACCARO M., LINDSTEN J., KLINGER H.P., TIEPOLO L. and al.
Cytogenetical and clinical investigations in four subjects
with anomalies of sexual development.
Ann. Hum. Genet. 29, 281, 1966.
- 63 - FRANKS R.C., BUNTING K.W. and ENGEL E.
Male pseudohermaphroditism with XYY sex chromosomes.
J. Clin. Endocr., 27, 1623, 1967.
- 64 - FUTTERWEIT W., CHAPMAN M.L., SALVANESCHI J.P. and MOLOSHOK R.E.
Multiple congenital defects in a twelve year old boy with
cryptorchidism - "Male Turner's Syndrome".
Metabolism, 10, 1074, 1961.
- 65 - GASSER D.L., SILVERS W.K.
Genetics and immunology of sex-linked antigens.
Adv Immunol., 15, 215, 1972.
- 66 - GILLMAN J.
The development of the gonads in man, with a consideration
of the role of fetal endocrines and the histogenesis of
ovarian tumors. In contributions to Embryology.
Carnegie Inst. Washington, Washington, D.C., 32-81, 1948.
- 67 - GOLDBERG M.B. and SCULLY A.L.
Gonadal malignancy in gonadal dysgenesis : papillary pseu-
domucinous cystadenocarcinoma in a patient with Turner's
syndrome.
J. Clin. Endocr., 27, 341, 1967.
- 68 - GOODLIN R.C.
Karyotypic analysis as an aid in sex determination.
Western J. Surg., 70, 27, 1962.
- 69 - GOUGH A.
A case of dysgerminoma of the ovary, associated with mascu-
linity.
J. Obstet. and Gynaec. Brit. Comm., 45, 799, 1938.
- 70 - GREENBLATT R.B.
Clinical aspects of sexual abnormalities in man. Recent
Prog. Hormone Res., 14, 335, 1958.

- 71 - GREENBLATT R.B., DOMINGUEZ H., MAHESH V.B. and DEMOS R.
Gonadal dysgenesis intersex with XO/XY mosaicism.
JAMA, 188, 221, 1964.
- 72 - GRESSOT M.
Problème des stades infantiles du développement psycho-
sexuel : maturation sexuelle et organisation de l'imaginaire.
Ass. Ann. Soc. Suisse Psychosomatique, Genève, 1972.
- 73 - GRUMBACH M.M., VAN WYK J.J. and WILKINS L.
Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis) :
Relationship to male pseudohermaphroditism and theories of
human sex differentiation.
J. Clin. Endocr., 15, 1161, 1955.
- 74 - GRUMBACH MM., VAN WYK J.J.
Textbook of endocrinology.
(Williams RH ed.), Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1974.
- 75 - GUINET P., DE GROUCHY J., TOURNIAIRE J., ZEHP., HOCHMANN J.
Une observation de différenciation gonadique asymétrique.
Caryotype XY.
Rev. Lyon. Méd., 14, 77, 1965.
- 76 - GUINET P.
L'hermaphrodisme vrai. Etude clinique et physiopathologique.
Ann. Endocr. (Paris), 26, 137-157., 1965.
- 77 - HAMERTON J.L.
Significance of sex chromosome derived heterochromatin in
mammals.
Nature, 219, 910, 1968.
- 78 - HAMERTON J.L.
Sex determination and the significance of the sexe chromo-
some abnormalities in man and mammals in human cytogenetics.
Acad. Press. New-York and London, 1971.
- 79 - HANLEY H.G.
A male pseudohermaphrodite with Mullerian derivatives.
Brit. J. Surg., 41, 216, 1953.

79 bis - HANSEN I.

XO/XY mosaik bei einen Knaben mit ovariell-testikulärer
Dysgenese.
Deutsch Med. 95, 1599, 1970.

80 - HAYNAL A., KOCHER P.

Identité et rôle sexuel.
Assem. Annu. Soc. Suisse Psychosomatique, Genève, 1972.

81 - HECHT F., JONES D.L., DELAY M. and KLEVIT H.

Xq-Turner's syndrome : Reconsideration of hypothesis that
Xp- causes somatic features in Turners syndrome.
J. Med. Genet., 7, 1, 1970.

82 - HELLER C.G., PAULSON C.A., MORTIMORE C.E.

Urinary gonadotrophins, spermatogenic activity and classi-
fication of testicular morphology - their bearing on the
utilization hypothesis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 55, 685, 1952.

83 - HIEP J., HEMEL J.O. and MEULEN J.C.

Enige pasienten mit een XO/XY mosaik.
Ned. T Geneesk, 111, 1863, 1967.

84 - HIRSCHHORN K., DELKER W.H. and COOPER H.L.

Human intersex with chromosome mosaicism of type XY/XO.
New-Engl. J. Med., 263, 1044, 1960.

85 - HIRSCHHORN K., DELKER W.H., COOPER H.L.

True hermaphroditism with XY/XO mosaicism.
Lancet, 2, 319, 1960.

86 - HOLMES L. and CRAWFORD J.D.

Personal communication.

87 - INGERSOLL F.M. and FINESINGER J.E.

A case of male pseudohermaphroditism. The importance of psy-
chiatry in the surgery of this condition.
Surg. Clin. N. Amer., 27, 1218, 1947.

- 88 - JACKSON W.P.U., HOFFMAN M. and MAKDA H.
The 45 XO/46 XY mosaic intersex syndrome.
J. Med. Genet., 3, 23, 1966.
- 89 - JACOBS P.A., BUCKTON K.E., KING M.J., HARNDEN D.G., COURT
BROWN W.M., McBRIDE J.A., MAC GREGOR T.N. and MACLEAN N.
Cytogenetic studies in primary amenorrhea.
Lancet, 1, 1183, 1961.
- 90 - JACOBS P.A. and ROSS A.
Structural abnormalities of the Y chromosome in man.
Nature, 210, 352, 1966.
- 91 - JEUNE M., DE PERETTI E., MOLLARD P., HERMIER M., LAURENT C.,
COUETTE Y.
Différenciation testiculaire unilatérale (Dysgénésie gonadique mixte).
Pédiat. 21, n° 6, 699, 1966.
- 92 - JEUNE M.
Diagnostic d'une ambiguïté sexuelle chez l'enfant.
Nice Méd., 5, 131, 1967.
- 93 - JEUNE M.
L'exploration fonctionnelle testiculaire en pratique pédiatrique.
XXXIII Congrès italien de pédiatrie, Pise, 1969.
- 94 - JIRASEK J.E.
Development of the genital system and male pseudohermaphroditism.
Baltimore & London, Johns Hopkin Press., 1971.
- 95 - JOB J.C., DE GROUCHY J., CUKIER J.
Pseudohermaphrodisme masculin asymétrique et mosaïque XY/XO.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 8, 379, 1963.
- 96 - JOB J.C., CANLORBE P., DE GROUCHY J., CENDRON J. et ROSSIER A.
Mosaïques cellulaires XO/XY.
Arch. Franç. Pédiatr., 23, 297, 1966.

- 97 - JONES H.W., FERGUSON-SMITH M.A. and HELLER R.H.
The pathology and cytogenetics of gonadal agenesis.
Amer. J. Obstet. Gynec., 87, 578, 1963.
- 98 - JOSSO N., de GROUCHY J., NEZELOF and al.
Mixed gonadal dysgenesis : two further pediatric cases.
Amer. J. Dis. Child., 112, 531, 1966.
- 99 - JOSSO N.
In vitro synthesis of müllerian inhibiting hormone by
seminiferous tubules isolated from the colt fetal testis.
Endocr., 93, 829, 1973.
- 100 - JOSSO N.
L'hormone antimüllérienne : une foeto-protéine.
Arch. Franç. Pédiat., 32, 109-111, 1975.
- 101 - JOST A.
Problems of fetal endocrinology : the gonadal and hypo-
physeal hormones.
Recent Prog. Hormone Res., 8, 379, 1952.
- 102 - JOST A., VIGIER B., PREPIN J.P.
Studies on sex differentiation in mammals.
Recent Prog Hormone Res., 29, 1, 1973.
- 103 - KLEVIT H.D., MELLMAN W.J. and EBERLEIN W.R.
Triple mosaicism with an isochromosome derived from a
partially deleted Y in a male pseudohermaphrodite.
Pediatrics, 32, 56, 1963.
- 103 bis - KOSOWICZ J.
Unilateral gonadal dysgenesis. Report of 2 cases.
Amer. J. Obstet. Gynec., 105, 1116, 1969.
- 104 - KOO G.C., STACKPOLE C.W., BOYSE E.A., HAMMERLING U., LARDIS M.P.
Topographical of H-Y antigen on mouse spermatozoa by immu-
noelectromicroscopy.
Proc. Nat. Acad. Scien. TO, 1502, 1973.

105 - KREISLER L., CANLORBE P.

Le risque psychologique dans le pseudohermaphrodisme féminin.

Ann. Pédiat., 21, n° 1, 37, 1974.

106 - LAMBERT A. and NETTER A.

Pseudohermaphrodism male "turnerian".

Sem. Hôp. Paris, 38, 1699, 1962.

107 - LAMY M., DE GROUCHY J., NEZELOFF C., MUSSET R. and BELLAICH J.

Dysgénésie gonadique. Phénotype féminin caryotype XY.

Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 8, 264, 1963.

108 - LAMY M., JOSSO N., DE GROUCHY J., BITAN A.

Anomalies des gonosomes.

XXème Congr. Pédiat. Langue Française, Nancy, 1965.

109 - LAUNAY C., MEER G., DATMAS S.

Problèmes psychologiques posés par le choix du sexe.

Arch. Franç. Pédiat., 20, 715, 1966.

110 - LAUNAY C., MEER G.

Problèmes psychologiques posés par l'ambiguïté sexuelle.

Cah. Méd. Lyon., 45, 2119, 1969.

111 - LAURENT J.L., CZYBA J.C. et GIROD C.

Développement embryologique des appareils génitaux.

Cah. Méd. Lyon., 48, n° 37, p. 4383, n° 38, p. 4567, n° 40, p. 4849, n° 49, p. 153, 1972. 1973.

112 - LERAT - GENTET

La différenciation testiculaire unilatérale.

Thèse Méd. Lyon 1966.

113 - LEWIS F.J.W., MITCHELL J.P. and FOSS G.L.

XY/XO mosaicism.

Lancet, 1, 221, 1963.

114 - LINDSTERN J.

The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome.

Uppsala : Almqvist Wiksell, 1963.

- 115 - LIPSETT M.B., DAVIS T.E., WILSON H. and CANFIELD C.J.
Testosterone production in chromatin positive klinefelter's syndrome.
J. Clin. Endocr., 25, 1027, 1965.
- 116 - MAC ILREE M.E., PRICE W.H., COURT BROWN W.M.
Chromosomes studies on testicular cells from 50 sub fertile men.
Lancet, 2, 69, 1966.
- 117 - Mc KUSICK V.A.
On the X chromosome of man.
Quart. Rev. Biol. 37, 69, 1962.
- 119 - MELICOW M.M. and USON A.C.
Dysgenetic gonadomas and other gonadal neoplasms in intersexes.
Cancer, 12, 552, 1959.
- 120 - MELICOW M.M.
Tumors of dysgenetic gonads in intersexes. Case report and discussion regarding their place in gonadal oncology.
Bull. New-York Acad. Med., 42, 3, 1966.
- 121 - MELLMAN W.J., KLEVIT H.D., YAKOVAC W., MOORHEAD P.S. and SAKSELA E.
XO/XY chromosome mosaicism.
J. Clin. Endocr., 23, 1090, 1963.
- 122 - MEUNIER-DUMONT G.
L'anorchidie bilatérale, forme extrême de dysgénésie gonadique?
Thèse Méd., Lyon 1973.
- 123 - MEYERSON L. and GWINUP. G.
Turner's syndrome in the male.
Arch. Intern. Med., 116, 125, 1965.
- 124 - MILES C.P., LUZATTI L., STOREY S.D. and PETERSON C.D.
A male pseudohermaphrodite with a probable XO/XxY mosaicism.
Lancet, 2, 455, 1962.

- 125 - MILLER O.J., BREG R. and JAILER J.W.
XO/XY mosaicism and abnormal gonadal differentiation.
Human Chromosome Newsletter, 1, 6, 1960.
- 126 - MILLER O.J.
Sex determination : The sex chromosomes and the sex
chromatin pattern.
Fertil. Steril., 13, 93, 1962.
- 127 - MONET J., HAMPSON J.G., HAMPSON J.L.
Hermaphroditism : Recommendations concerning assignment
of sex, change of sex, and psychological management.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 97, 284, 1955.
- 128 - MONEY J. and GRANOFF D.
I.Q. and the somatic stigmata of turner's syndrome.
Amer. J. Ment. Defic. 70, 69, 1965.
- 129 - MONET J., EHRHARDT A.
Man and women. Boy and girl : the differentiation and
dimorphism of gender identity from conception to maturity.
Baltimore, J. Hopkins University Press. 1972.
- 130 - MONEY J.
Psychologic consideration of sex assignment in intersexuality.
Clin. in Plastic Surg., 1, n° 2, 1974.
- 131 - MORILLO-CUCCI G., NEW M., SIMPSON J.L. and al.
Duplication in the long arm of the Y chromosome (45 X,
46 XYq+) in Y gonadal dysgenesis.
Am. Genet., 2, 113, 1971.
- 132 - MORISHIMA A., GRUMBACH M.M.
The interrelationship of sex chromosome constitution and
phenotype in the syndrome of gonadal dysgenesis and its
variants.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 155, 695, 1968.
- 133 - MUSHANG J. Jr, VALLET H.L., CIWTROW C., BONGIOVANNI et EBERLE N.
Gonadal function in mosaic XO/XY ou XX/XY Turner's syndrome.
J. of Pediat., 80, 3, 460, 1972.

- 134 - MULDAL S. and OCKEY C.H.
Deletion of Y chromosome in a family with muscular dystrophy and hypospadias.
Brit. Med. J., 1, 291, 1962.
- 135 - MULLER P., CLAVERT E., PHILIPPE E., LEVY G. et Coll.
La dysgénésie gonadique mixte : sa place parmi les syndromes dysgénétiques et ses relations avec le gonocytome.
Ann. Endocr. (Paris), 31, 1014-1021, 1970.
- 136 - NEIMANN N., FONDER A.
L'hermaphrodisme.
Pédiat., 22, 499-549, 1967.
- 137 - NEUMANN F., Von BERSWORDT-WALLRABE R., ELGER W., and al.
Aspects of androgen-dependent events as studied by anti-androgens.
Recent Prog. Hormone Res., 26, 337, 1970
- 138 - NILSON O.
Hernia uteri inguinalis beim Manne.
Acta Chir. Scand., 83, 231, 1940.
- 139 - NORRIS A.S., KEETEL W.C.
Change of sex role during adolescence. A case study.
Am. J. Obst. Gynec., 84, 6719, 721, 1962.
- 140 - OHNO S.
Chromosomes sexuels et gènes liés au sexe.
Gauthier-Villars éd., Paris, 1969.
- 141 - OVERZIER C.
Ein XX/XY Hermaphrodit mit einem "intrabulären Ei" und einem gonadoblastom (Gonocytom III).
Klin. Wschr., 42, 1052, 1964.
- 142 - PELLERIN D., NIHOUL-FEKETE C., MITROFANOFF P.
Aspects chirurgicaux des ambiguïtés sexuelles de l'enfant. Expérience de 60 cas.
Chirurgie, 96, 1005-1027, 1970.

- 143 - PENNOCK A. et WHITEHEAD R.
Lettre to the editor (Turner's syndrome)
Lancet 2, 853, 1965.
- 144 - PETERSON R.E., IMPERATO Mc, GINLEY J.
Male pseudohermaphroditism : the complexities of male
phenotypic development.
Am. J. Med., 61, 252, 1976.
- 145 - PICH G.
Über den angeborenen Eiersvockmangel.
Beitr. Path. Anat., 100, 460, 1937.
- 146 - PIERRE R.V., HOAGLAND H.C.
45 cell lines in adult men : loss of Y chromosome, a
normal aging phenomenon ?
Mayo Clin. Proc. 46, 52, 1971.
- 147 - PINKERTON J.H.M.
Gonadal dysgenesis complicated by virilizing embryonal
carcinoma.
J. Reprod. Fertil., 9, 203, 1965.
- 148 - PIQUET-GAUTHIER B.
Le pseudohermaphrodisme mâle interne.
Thèse Méd., Lyon 1975.
- 149 - PLATE W.P.
Dysgerminosa of the ovary in a patient with virilism.
Acta Endocr., 14; 227, 1953.
- 150 - POLANI P.E.
Hormonal and clinical aspects of hermaphroditism and the
testicular feminizing syndrome in man.
Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B, 259, 187, 1970.
- 151 - PRADER A.
Les troubles de la différenciation sexuelle prénatale.
Journ. Pédiat. en l'honneur de F. BAMATTER.

- 153 - REDDY D.J. and RAO K.R.V.
Intersexuality and associated neoplastic transformation
of the gonads.
J. Indian Med. Assoc., 41, 241, 1963.
- 154 - REYES P., WINTER JSD, FAIMAN C.
Studies on human sexual development. I Fetal gonadal and
adrenal sex steroids.
J. Clin. Endocr. 37, 74, 1973.
- 155 - REYES P., BORODITSKY R., WINTER J.S.D., FAIMAN C.
Studies on human sexual development. II Fetal and maternal
serum gonadotropin and sex steroid concentrations.
J. Clin. Endocr., 38, 612, 1974.
- 156 - ROBERT M.
Contribution à l'étude des dysgénésies gonadiques (à propos
de 36 observations avec caryotype).
Thèse Méd., Lyon 1967.
- 157 - ROBINSON A., PRIEST R.E. and BIGLER P.C.
Male pseudohermaphrodite with X⁰/XY mosaicism and bilateral
gonadoblastoma.
Lancet, I, 111, 1964.
- 158 - ROSS G.T., HOLLAND J.M., KISER W.S. and DOUGLAS G.W.
X⁰/XY chromosomal mosaicism and extragenital stigmata of
Turner's syndrome in a phenotypic male.
J. Clin. Endocr., 25, 141, 1965.
- 159 - RUSSELL A., MOSCHOS A., BUTLER L.J. and ABRAHAM J.M.
Gonadal dysgenesis and its unilateral variant with testis
in monozygous twins related to discordance in sex chromo-
somal status.
J. Clin. Endocr., 26, 1282, 1966.

160 - SAEZ J.M., BERTRAND J.

Studies of testicular functions in children plasma concentrations of testosterone, dehydroépiandrosterone and its sulfate before and after stimulation with human chorionic gonadotrophin.
Steroids, 12, 749, 1968.

161 - SAEZ J.M. et BERTRAND J.

Testicular function in normal children and in children with male pseudohermaphroditism.
An. Meeting of the Europ. Soc. Paedi. Endocr., Vienne 1968.

162 - SAEZ J., FREDERICH A. and BERTRAND J.

Endocrine and metabolic studies in children with male pseudohermaphroditism.
J. Clin. Endocr., 32, 611, 1971.

163 - SALLE B., HEDINGER C.

Gonadal histology in children with male pseudohermaphroditism and mixed gonadal dysgenesis.
Acta Endocr., 64, 24, 1970

163 bis - SCHLEGEL R.J.

Ontogenesis of the gonad.
Endocrine and genetic diseases of childhood.
Gardner L.I., Philadelphia, p. 480, 1969.

164 - SCHOEN E.J.

Diminished testicular function in "male turner's syndrome".
J. Clin. Endoc., 25, 101, 1965.

165 - SCHUSTER J. and MOTULSKY A.

Exceptional sex-chromatin pattern in male pseudohermaphroditism with XX/XY/XO mosaicism.
Lancet, 1, 1074, 1962.

166 - SCULLY R.E.

Gonadoblastoma. A gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex hormone production.
Cancer, 6, 455, 1953.

167 - SCULLY R.F.

Gonadoblastoma : a review of 74 cases.
Cancer, 25, 1340.

168 - SERINGE P., ALLANEAU C.

Les aspects multiples des déficits enzymatiques congénitaux de la surrénale. Etude clinique, biologique et expérimentale.

Ann. Méd. Int., 120, 507, 1969.

169 - SHAFFER J.W.

A specific cognitive deficit observed in gonadal aplasia (Turner's syndrome).

J. Clin. Psychol., 18, 403, 1962.

170 - SIEBNER H. & SCHOCK V.

Pseudohermaphroditismus masculinus mit gonaden dysgenese bei chromosomen mosaik (XO/XY/XXY/XX).

Deutsch. Med. Wschr., 89, 1063, 1964.

171 - SIEBENMANN R.E.

Pseudohermaphroditismus masculinus mit gonadoblastom - eine besonders intersexform.

Path. Microbiol., 24, 233, 1961.

172 - SINGH R. and CARR D.

The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. Anat. Rec., 155, 369, 1966.

173 - SLAUNWHITE W.R., SANDBERG A.A., STAUBITZ W.J. and al.

Synthesis of testosterone by subjects with gonadal dysgenesis and XXY chromosome constitution.

J. Clin. Endocr., 22, 989, 1962.

174 - SILTERI P. WILSON J.D.

Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo.

J. Clin. Endocr. 38, 113, 1974.

175 - SOHVAL A.R.

Testicular dysgenesis as an etiologic factor in cryptorchidism.

J. Urol., 72, 693, 1954.

176 - SOHVAL A.R.

"Mixed" gonadal dysgenesis : A variety of hermaphroditism.
Amer. J. Hum. Genet., 15, 155, 1963.

177 - SOHVAL A.R.

Hermaphroditism with "atypical" or "mixed" gonadal dysgenesis. Relationship to gonadal neoplasm.
Amer. J. Med., 38, 281, 1964.

178 - SOHVAL A.R.

The syndrome of pure gonadal dysgenesis.
Amer. J. Med., 38, 615, 1965.

179 - SOLOMON I.L., HAMM C.W. and GREEN O.C.

Chromosome studies on testicular tissue cultures and blood leukocytes of a male previously reported to have no Y chromosome.
New Engl. J. Med., 271, 586, 1964.

180 - STARKMAN M.N. & JAFFE R.B.

Chromosome aberrations in XO/XY mosaïc individuals and their fathers.
Amer. J. Obstet. Gynec., 99, 1056, 1967.

181 - STERNBERG W.H., BARCLAY D.L. and KLOEPFER H.W.

Familial XY gonadal dysgenesis.
New Eng. J. Med., 278, 695, 1968.

182 - STRUMPF I.J.

Gonadoblastoma in a patient with gonadal dysgenesis.
Amer J. Obstet. Gynec., 92, 992, 1965.

182 bis - STURTEVANT.

dans "la notion de gène" de ROBERT J.M.
Cah. Méd. Lyon., 47, n° 38, 4425, 1971.

183 - TANNER J.M., PRADER A., HABICH H. and FERGUSON-SMITH M.A.

Gènes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man. Skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) syndromes.
Lancet, 2, 141, 1959.

- 184 - TAYLOR H., BARTER R.H. and JACOBSON B.
Neoplasm of dysgenetic gonads.
Amer. J. Obstet. Gynec., 96, 816, 1966.
- 185 - TETER J., WECEWICZ G., MARZINEK K., PRZEZDZIECKI Z. and al.
Tumeur à cellules germinales mixtes, hormonalement active (gonadoblastome).
Rev. Franç. Endocr. Clin., 3, 421, 1962.
- 186 - TETER J., PHILIP J. and WECEWICZ G.
"Mixed" gonadal dysgenesis with gonadoblastoma in situ.
Amer. J. Obstet. Gynec., 90, 929, 1964.
- 187 - TETER J.
Morphology of the gonads in Turner's syndrome.
Polish Med. J., 3, 118, 1964.
- 188 - TETER J.
A new concept of classification of gonadal tumors arising from germ cells (gonocytoma) and their histogenesis.
Gynecologia, 150, 84, 1960.
- 189 - TETER J. and TARLOWSKI R.
Tumors of the gonads in cases of gonadal dysgenesis and male pseudohermaphroditism.
Amer J. Obstet. Gynec. 79, 321, 1960.
- 190 - TETER J. and BOCZKOWSKI K.
Occurence of tumors in dysgenesis glands.
Cancer, 20, 1301, 1967.
- 191 - THOMPSON M.W.
Genetic implications of heteropyknosis of the X-chromosome.
Canad. J. Genet. Cytol., 7, 202, 1965.
- 192 - TURNER H.H., GREENBLATT R.B. and DOMINGUEZ H.
Syndrome of gonadal dysgenesis and abdominal testis with an XO/XY chromosome mosaicism.
J. Clin. Endocr. 23, 709, 1963.

- 193 - TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J., CHIGOT P.L., SALMON C.
Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel. Sujet masculin XY et sujet neutre Haplo X.C.R.
Acad. Sci. (Paris) 252, 2945, 1961.
- 194 - VAHARU T., PATTON R.G., VOORHESS M.L. and GARDNER L.I.
Gonadal dysplasia and enlarged phallus in a girl with 45 chromosomes plus "fragment".
Lancet, 1, 1351, 1961.
- 195 - VIGNETTI P., FERRANTE E., CAPOTORTI L.
Sujet avec différenciation asymétrique des gonades et mosaïque XO/XY (délétion partielle de 1'Y).
Minerva Pédiat., 18, 1903, 1966.
- 196 - WACHTEL S.S., KOO E.C., ZUKERMANN E.E., HAMMERLING U., SCHNEID M.P., BOYSE E.A.
Serological cross reactivity between H-Y (male) antigens of mouse and man.
Proc. Natl Acad. Sci., 71, 1215, 1974.
- 197 - WACHTEL S.S., KOO G.C., BOYSE E.A.
Evolutionary conservation of H-Y (male) antigen.
Nature (Lond.) 254, 270, 1975.
- 198 - WARKANY J., CHU E.H.Y. and KAUDER E.
Male pseudohermaphroditism and chromosomal mosaicism.
Amer J. Dis. Child., 104, 172, 1962.
- 199 - WELLER S.D., APLEY J. and RAPER A.B.
Malformations associated with precocious synthesis of adult hemoglobin. A new chromosomal anomaly syndrome.
Lancet, 1, 777, 1966.
- 200 - WILLEMSE C.H., Van BRINK J.M. and LOS, P.L.
XY/XO mosaicism.
Lancet, 1, 488, 1962.
- 201 - WITSCHI E.
Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contributions to Embryology.
Carnegie Institution of Washington, D.C., 32, 67, 1948.

202 - WITSCHI E.

Embryogenesis of the adrenal and the reproductive glands.
Recent Prog. Horm. Res., 6, 1, 1951.

203 - ZAH W., KALDERON A.E., TUCCI J.R.

Mixed gonadal dysgenesis.
Acta Endocrinol, 79, 3, 1975.

204 - ZARATE A., KARCHMER S., ESTEVES R., TETER J.

Gonadal dysgenesis with isolated clitoromegaly, XY karyotype
and bilateral gonocytoma with massive Leydig cell hyperplasia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 875, 1971.

205 - ZUELZER W.W., BEATTLE K.M. and REISMAN L.E.

Generalized unbalanced mosaicism attributable to dispermy
and probable fertilization of a polar body.
Amer J. Hum. Genet., 16, 38, 1964.

206 - ZOURLAS P.A. & JONES H.W. Jr.

Clinical, histologic and cytogenetic findings in male
pseudohermaphroditism III. Male hermaphroditism with asy-
metrical gonadal differentiation (mixed gonadal dysgenesis).
Obstet. Gynec., 26, 48, 1965.

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

cm : centimètre

ds : déviation standard

FSH : follicle stimulating hormone

g : gramme

HCG : gonadotrophines chorioniques humaines

IM : intra musculaire

KGS : Kétogenstéroïdes : corticoïdes cétogéniques en C17

LH : luteinizing hormone

m² : mètre carré de surface corporelle

mg : milligramme

ml : millilitre

mm : millimètre

ng : nannogramme (10^{-9} g)

PN : poids de naissance

SUG : sinus urogénital

17 CS : 17 hydroxycorticostéroïdes

A N N E X E

Proposition d'exploration actuelle d'un malade suspect
de dysgénésie gonadique mixte

Eléments d'orientation :

- une ambiguïté sexuelle
- asymétrie
- avec une gonade en place ou dans le canal inguinal
- surtout si des traits turnériens s'y associent.

Examens complémentaires :

- sexe chromatinien
- caryotype (sang - peau) avec dénaturation et immuno-fluorescence de l'Y
- diurèse pour 17 CS - KGS
- testostérone plasmatique de base
- radiographies : osseuses (signes turnériens)
âge osseux - urographie intraveineuse - cystographie -
génitographie rétrograde couplée avec uréthroscopie.

Décision de laparotomie exploratrice :

- étude des rapports anatomiques pelviens
- biopsies multiples - histologie et caryotypes sur gonades.

Après la certitude de l'existence d'un testis :

- test H. C. G.
- exploration de la sensibilité périphérique aux androgènes.

Enquête psychosociologique familiale.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
DEFINITION	2
HISTORIQUE	4
1ère partie : LA DIFFERENCIATION SEXUELLE	
- Embryologie	7
- Conditionnement	20
2ème partie : LES OBSERVATIONS PERSONNELLES	
- Méthodologie	37
- Etude analytique	41
3ème partie : REVUE GENERALE	
- Revue des cas de la littérature	79
- Discussion	93
- Place nosologique	101
- Pathogénie	104
CONCLUSIONS	108
BIBLIOGRAPHIE	112
ANNEXE	
ABREVIATIONS	

